

WO2004031118

Title:  
**LPA RECEPTOR ANTAGONISTS**

**Abstract:**

Compounds represented by the following general formula (I) and nontoxic salts thereof:

(I) wherein each symbol is as defined in the description. Because of binding to LPA receptors and antagonizing the same, the compounds represented by the general formula (I) are useful in preventing and/or treating urinary diseases (symptoms accompanying prostate-gland enlargement or neurogenic bladder disease, symptoms caused by spinal tumor, herniated disk, vertebral canal stenosis or diabetes, lower urinary tract obstruction, lower urinary tract inflammatory disease, polyuria), cancer-related diseases (solid tumor, solid tumor metastasis, angiofibroma, myeloma, multiple myeloma, Kaposi's sarcoma, leukemia, infiltrative metastasis of cancer), proliferative diseases (diseases accompanied by abnormal angiogenesis, arterial occlusion, pulmonary fibrosis), inflammatory immune diseases (psoriasis, nephropathy, hepatitis, pulmonary inflammation), diseases caused by secretion failures (Sjogren's syndrome), brain-related diseases (cerebral infarction, cerebral hemorrhage, cerebral or peripheral neuropathy), or chronic diseases (chronic asthma, glomerular nephritis, obesity, prostate-gland enlargement, diseases caused by the progress of arteriosclerosis, rheumatoid and atopic dermatitis).

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004年4月15日 (A1.04.2004)

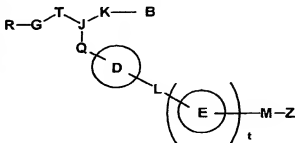
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/031118 A1

- (51) 国際特許分類: C07C 65/40, 235/52, A61K 31/192, 31/216, 31/402, 31/4035, 31/404, 31/41, 31/4184, 31/4402, 31/445, 31/472, 31/517, 31/5415
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/006680
- (22) 国際出願日: 2003年5月28日 (28.05.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2002-291137 2002年10月3日 (03.10.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修町2丁目1番5号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 寺門 正彦 (TERAKADO, Masuhiko) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 中出 真嗣 (NAKADE, Shinji) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 世古 卓哉 (SEKO, Takuya) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修町2丁目1番5号 小野薬品工業株式会社 社内 Osaka (JP). 高岡 義和 (TAKAOKA, Yoshikazu)
- (74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE, Kunihisa); 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 菊田第2ビル7階 大家特許事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PI, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロパ 特許 (AM, AZ, BY, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), CAPI 特許 (BF, BJ, CE, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: LPA RECEPTOR ANTAGONISTS

(54) 発明の名称: LPA 受容体拮抗剤



(I)

(57) Abstract: Compounds represented by the following general formula (I) and nontoxic salts thereof: (I) wherein each symbol is as defined in the description. Because of binding to LPA receptors and antagonizing the same, the compounds represented by the general formula (I) are useful in preventing and/or treating urinary diseases (symptoms accompanying prostate gland enlargement or neurogenic bladder disease, symptoms caused by spinal tumor, hemiated disk, vertebral canal stenosis or diabetes, lower urinary

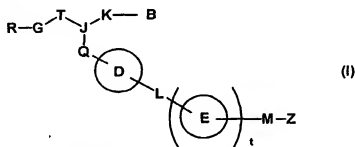
tract obstruction, lower urinary tract inflammatory disease, polyuria), cancer-related diseases (solid tumor, solid tumor metastasis, angiofibroma, myeloma, multiple myeloma, Kaposi's sarcoma, leukemia, infiltrative metastasis of cancer), proliferative diseases (diseases accompanied by abnormal angiogenesis, arterial occlusion, pulmonary fibrosis), inflammatory immune diseases (psoriasis, nephropathy, hepatitis, pulmonary inflammation), diseases caused by secretion failures (Sjogren's syndrome), brain-related diseases (cerebral infarction, cerebral hemorrhage, cerebral or peripheral neuropathy), or chronic diseases (chronic asthma, glomerular nephritis, obesity, prostate-gland enlargement, diseases caused by the progress of arteriosclerosis, rheumatoid and atopic dermatitis).

/続表/



(57) 要約:

一般式 (I)



(式中の記号は明細書記載通り) で示される化合物、それらの非毒性塩。

一般式 (I) で示される化合物は、LPA 受容体に結合し拮抗するため、泌尿器系疾患 (前立腺肥大症または神経因性膀胱疾患に伴う症状、脊髓腫瘍、椎間板ヘルニア、脊柱管狭窄症、糖尿病に起因する症状、下部尿路の閉塞疾患、下部尿路の炎症性疾患、多尿)、癌関連疾患 (固形腫瘍、固形腫瘍転移、血管線維腫、骨髄腫、多発性骨髄腫、カボジ肉腫、白血病、癌の浸潤転移)、増殖性疾患 (異常な血管新生を伴う疾患、動脈閉塞症、肺線維症)、炎症・免疫系疾患 (乾癬、腎症、肝炎、肺炎症)、分泌障害による疾患 (シェーグレン症候群)、脳関連疾患 (脳梗塞、脳溢血、脳あるいは末梢神経障害) または慢性疾患 (慢性喘息、糸球体腎炎、肥満、前立腺肥大症、動脈硬化の進行により起こる疾患、リウマチおよびアトピー性皮膚炎) の予防および／または治療に有用である。

## 明 細 書

## LPA受容体拮抗剤

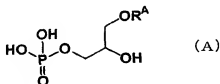
## 5 技術分野

本発明は、医薬として有用なリゾホスファチジン酸受容体（特に、EDG-2受容体）拮抗作用を有するカルボン酸誘導体、その製造方法および用途に関する。

## 10 背景技術

細胞膜からホスホオリパーゼの働きによりエイコサノイド、血小板活性化因子（Platelet activating factor; PAF）など様々な脂質メディエーターが産生されることが知られている。

一般式（A）



15

（式中、 $R^A$ はアシル基、アルケニル基またはアルキル基を表わす。）で示されるリゾホスファチジン酸（以下、LPAと略記する。）は細胞膜または血中に存在するリン脂質から合成され情報伝達物質として作用し、細胞内に様々なシグナルを伝えることのできる脂質である。その中で、天然に存在する

20 LPAはL- $\alpha$ -LPAである。

最近3種のLPA受容体サブタイプが存在が明らかになり、これらの生理作用がLPA受容体を介していることが、徐々に証明されてきている。3種のLPA受容体はEDG（Endothelial differentiation gene）-2、4、7と呼ばれており、スフィンゴシン-1リン酸受容体のEDG-1、3、5、6、8



- と同様にEDG受容体ファミリーの一部を形成している。なお、EDG-2はLPA1、VZG (Ventricular zone gene) -1とも呼ばれている (Mol Pharmacol 2000 Dec; 58(6): 1188-96)。LPA受容体はLPAと結合し、同受容体にカップリングしたGタンパク質を介して細胞内にシグナルを伝える。
- 5 LPA受容体に結合しうるGタンパク質としてはGs、Gi、Gqなどが知られており、同受容体は細胞増殖亢進作用、また逆の増殖抑制作用などの応答に関与するとされる。さらに、Gタンパク質の下流にはMAPキナーゼ系が連動しており、LPA受容体は多彩なシグナルを伝達することが分かってきた。
- 10 また、LPA受容体サブタイプは生体の広範囲に分布しているが、サブタイプによってそれらの局在様式が異なることから、それぞれの受容体の役割は組織により異なると考えられている。
- LPAが惹起する薬理作用として、ラット血圧の上昇、ラット結腸およびモルモット回腸の収縮現象などが知られている (J. Pharm. Pharmacol. 1991, 43, 15 774, J. Pharm. Pharmacol. 1982, 34, 514)。また、WO02/62389号明細書には、LPAがEDG-2を介して尿道の収縮に関与する旨が記載されており、また、WO03/007991号明細書には、LPAが膵液の分泌を抑制する旨が記載されており、さらに、日本特許出願 (特願 2002-185542号) には、慢性疾患に関与する旨が記載されている。
- 20 その他、LPAと癌との関連性については、これまでにLPAが前立腺由来上皮癌細胞の増殖 (J Cellular Physiol. 1998 174, 261)、卵巣癌細胞の増殖を亢進させることなどが知られている (J. Urol. 2000, 163, 1027)。
- また、癌細胞以外にもLPAが気道平滑筋細胞 (Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2002 282(1):L91)、線維芽細胞 (Mol. Cell Biol. 1998 18(12):7119)、
- 25 メサングウム細胞 (Clin. Science 1999 96, 431)、肝細胞、肝ステロイド細胞 (Biochem. Biophys. Res. Commun. 1998 248, 436)、血管平滑筋細胞 (Am. J. Physiol. 1994 267(Cell Physiol. 36): C204)、血管内皮細胞 (Am. J. Physiol. Cell

- Physiol. 2000 278(3): C612)、グリア細胞/シュワン細胞 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999 96, 5233)、脂肪細胞 (J.Clin.Invest. 1998 101, 1431) など様々な細胞増殖に関与することが知られている。また、細胞増殖以外には癌細胞始めとして、炎症細胞の細胞遊走に L P A が関与することが知られている (Biochem Biophys Res Commun. 1993 15:193(2) 497)。その他には L P A の免疫細胞の増殖・サイトカイン放出制御作用 (J.Immunol. 1999, 162, 2049)、血小板凝集作用 (Biochem. Biophys. Res. Commun. 1981 99, 391)、が知られている。さらには L P A 受容体の一つである E D G-2 のノックアウトマウスの解析から、E D G-2 は脳の機能と関連することが分っている (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2000 97, 13384)。

これらのことより、L P A 受容体に拮抗する薬剤は、種々の疾患、すなわち、泌尿器系疾患、癌関連疾患、増殖性疾患、炎症・免疫系疾患、分泌障害による疾患、癌関連疾患、または慢性疾患などの予防および/または治療に有用であると考えられる。

- 泌尿器系疾患としては、例えば、前立腺肥大症または神経因性膀胱疾患があり、これらに伴う症状として排尿困難 (排尿開始遅延、排尿時間延長、尿線細小、間欠排尿、二段排尿など)、頻尿、夜間頻尿、排尿痛などが知られている。同様の泌尿器症状は、脳血管障害、パーキンソン病、脳腫瘍、多発性硬化症、シャイードレーガー (Shy-Drager) 症、脊髄腫瘍、椎間板ヘルニア、脊柱管狭窄症、糖尿病などの疾患に起因する症状 (排尿困難 (排尿開始遅延、排尿時間延長、尿線細小、間欠排尿、二段排尿など)、頻尿、夜間頻尿、排尿痛など) としても認められる。また、これら以外の泌尿器疾患として、例えば、下部尿路症 (例えば、下部尿路の閉塞疾患など)、下部尿路の炎症性疾患 (感染など)、多尿などが考えられ、これらの疾患は該 L P A 受容体拮抗剤によって抑制されると考えられる。

癌関連疾患としては、例えば、固形腫瘍、固形腫瘍転移、血管線維腫、骨髄腫、多発性骨髄腫、カボジ肉腫、白血病などが挙げられる。固形腫瘍の中

には、乳癌、肺癌、胃癌、食道癌、結腸直腸癌、肝臓癌、卵巣癌、卵胞膜細胞腫、男性胚腫、頸部癌、子宮内膜癌、前立腺癌、腎臓癌、皮膚癌、骨肉腫、膵臓癌、尿路癌、甲状腺癌、脳腫瘍などが挙げられる。また、癌の浸潤転移も該LPA受容体拮抗剤によって抑制されると考えられる。

- 5 増殖性疾患としては、例えば、異常な血管新生を伴う疾患（例えば、再狭窄、糖尿病性網膜症、血管新生性緑内障、後水晶体繊維増殖症、甲状腺過形成（バセドウ病を含む）、肺炎症、ネフローゼ症候群、および骨粗しょう症）、動脈閉塞症、肺線維症などが挙げられる。

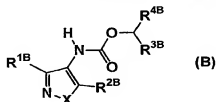
- 炎症・免疫性疾患としては、例えば、乾癬、腎症（例えば、IgA腎症等）、  
10 その他の炎症・免疫異常による腎炎、肝炎、肺炎症などが挙げられる。

分泌障害としては、例えば、自律神経系異常による分泌障害等が挙げられ、自律神経系異常による分泌障害としては、例えば、シェーグレン（Sjogren）症候群などが挙げられる。

- 脳関連疾患としては、例えば、脳梗塞、脳溢血、脳あるいは末梢神経障害  
15 などが挙げられる。

慢性疾患としては、例えば、慢性喘息、糸球体腎炎、肥満、前立腺肥大症、動脈硬化の進行により起こる疾患、リウマチおよびアトピー性皮膚炎などが挙げられる。

LPA受容体拮抗作用を有する化合物として、一般式（B）

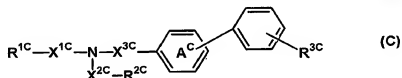


20

〔式中、R<sup>1B</sup>は、置換基を有してもよい、アルキル基、アリール基、複素環式基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルチオ基、アリールチオ基、またはハロゲン原子を表わし、

R<sup>2B</sup>は、置換基を有してもよい、アルキル基、アリール基、複素環式基、ア

- ルキルオキシ基、アリールオキシ基、またはハロゲン基を表わし、  
 $R^{3B}$ は、水素原子、低級アルキル基あるいはハロゲン化アルキル基を表わし、  
 $R^{4B}$ は、(a)置換基を有してもよい、フェニル基、アリール基、あるいは複素環式基、(b)置換あるいは無置換のアルキル基、および(c)置換あるいは無置換のアルケニル基からなる群から選択される基を表わし、  
 $X^B$ は酸素原子あるいは硫黄原子を表わす。但し、 $R^{3B}$ と $R^{4B}$ は、それらが結合している炭素原子と一緒に5～10員環構造を形成してもよく、また、 $R^{3B}$ が水素原子である場合、 $R^{4B}$ はメチル基を除く基を表わす。]  
 で示される化合物またはその塩が知られている (WO01/60819号)。
- 10 また、アンギオテンシン I 拮抗作用を有する化合物として、一般式 (C)



で示される化合物またはその塩が知られている (欧州特許第 443983 号)。

#### 発明の開示

- 15 泌尿器系疾患、癌関連疾患、増殖性疾患、炎症・免疫系疾患、分泌障害による疾患、脳関連疾患または慢性疾患等の予防および/または治療剤は、医薬品として有用であり、経口吸収性に優れ、かつ安全な LPA 受容体 (特に、EDG-2 受容体) 拮抗剤の開発が切望されている。

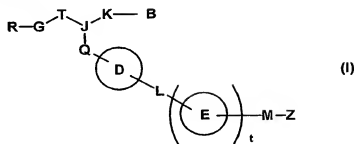
- 本発明者らは、LPA 受容体 (特に、EDG-2 受容体) に拮抗作用を示す化合物を見出すべく、鋭意研究した結果、一般式 (I) で示されるカルボン酸誘導体が目的を達成することを見出し、本発明を完成した。
- 20 本発明は、LPA 受容体に拮抗作用を示すことにより、種々の疾患治療薬となり得る新規な化合物を提供するものである。例えば、血圧に影響しない泌尿器系疾患等の予防および/または治療剤となる可能性がある。

- 25 本発明の一般式 (I) で示されるカルボン酸誘導体は、これまで知られて

いない新規な化合物である。

本発明は、

[1] 一般式 (I)



- 5 [式中、Rは置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換基を有していてもよい環状基を表わし、  
 Gは、結合手または主鎖の原子数1～8個のスペーサーを表わし、  
 Tは $-CH_2-$ または置換基を有していてもよい水素結合受容基を含有する主鎖の原子数1個のスペーサーを表わし、  
 10 Jは、窒素原子または炭素原子を表わし、  
 Bは、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換基を有していてもよい環状基を表わし、  
 Kは、(1)結合手または(2)Rの環状基の置換基、環Dもしくは環Dの置換基と一緒に環を形成していてもよい主鎖の原子数1～8個のスペーサーを表わし、  
 15 表わし、  
 Qは、(1)結合手または(2)Rの環状基、Rの環状基の置換基もしくはKと一緒に環を形成していてもよい主鎖の原子数1～8個のスペーサーを表わし、  
 環Dはさらに置換基を有していてもよい環状基を表わし、  
 20 Lは結合手または主鎖の原子数1～3個のスペーサーを表わし、  
 環Eはさらに置換基を有していてもよい環状基を表わし、

Mは結合手または主鎖の原子数 1 ～ 8 個のスペーサーを表わし、

Zは酸性基を表わし、

tは 0 または 1 を表わす。]

で示される化合物またはそれらの塩、

- 5 [2] 前記 [1] 記載の化合物のプロドラッグ、

[3] Rが置換されていてもよい脂肪族炭化水素基である前記 [1] 記載の化合物、

[4] Rが置換基を有していてもよい環状基である前記 [1] 記載の化合物、

- 10 [5] 環状基が C 3 ～ 15 の単環、二環または三環式炭素環、スピロ結合した二環式炭素環または架橋した二環式炭素環である前記 [4] 記載の化合物、

[6] 環状基が C 3 ～ 15 の単環、二環または三環式芳香族炭素環である前記 [5] 記載の化合物、

[7] 環状基がシクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、ベンゼンまたはナフタレン環である前記 [5] 記載の化合物、

- 15 [8] 環状基がベンゼン環である前記 [6] 記載の化合物、

[9] 環状基が、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を含む、3 ～ 15 員の単環、二環または三環式複素環、スピロ結合した二環式複素環または架橋した二環式複素環である前記 [4] 記載の化合物、

- 20 [10] 環状基が、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を含む、3 ～ 15 員の単環、二環または三環式芳香族複素環である前記 [9] 記載の化合物、

[11] 環状基が、フラン、イソオキサゾール、チオフェン、1, 2, 3-テアジアゾール、ピロール、ピラゾール、ペンゾチオフェン、インドール、

- 25 1, 3-ジオキサインダン、ピリジンまたはシンノリン環である前記 [9] 記載の化合物、

- [1 2] 環状基がピリジン環である前記 [1 0] 記載の化合物、
- [1 3] Gが結合手である前記 [1] 記載の化合物、
- [1 4] Tが-CHOH-または-CO-である前記 [1] 記載の化合物、
- [1 5] Jが窒素原子である前記 [1] 記載の化合物、
- 5 [1 6] Jが炭素原子である前記 [1] 記載の化合物、
- [1 7] Kが主鎖の原子数1～4個のスペーサーである前記 [1] 記載の化合物、
- [1 8] Kが置換されていてもよいC1～4アルキレン基である前記 [1 7] 記載の化合物、
- 10 [1 9] Kがトリメチレン基または2個のハロゲン原子によって置換されたトリメチレン基である前記 [1 8] 記載の化合物、
- [2 0] BがC3～15の単環、二環または三環式炭素環、スピロ結合した二環式炭素環または架橋した二環式炭素環である前記 [1] 記載の化合物、
- [2 1] BがC3～15の単環、二環または三環式芳香族炭素環である前記
- 15 [2 0] 記載の化合物、
- [2 2] Bがシクロヘキサン、ベンゼン、インダン、テトラヒドロナフタレンまたはナフタレン環である前記 [2 0] 記載の化合物、
- [2 3] Bがベンゼン環である前記 [2 1] 記載の化合物、
- [2 4] Bが酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される1
- 20 ～5個のヘテロ原子を含む、3～15員の単環、二環または三環式複素環、スピロ結合した二環式複素環または架橋した二環式複素環である前記 [1] 記載の化合物、
- [2 5] Bが酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される1
- ～5個のヘテロ原子を含む、3～15員の単環、二環または三環式芳香族複
- 25 素環である前記 [2 4] 記載の化合物、
- [2 6] Bがピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ピリジン、

- チアゾール、イミダゾール、ピロール、ピラゾール、インドールまたはチオフェン環である前記〔24〕記載の化合物、
- 〔27〕Bがチオフェン環である前記〔25〕記載の化合物、
- 〔28〕Qが主鎖の原子数1～4個のスペーサーである前記〔1〕記載の化合物、
- 〔29〕Qが置換されていてもよいC1～4アルキレン基である前記〔28〕記載の化合物、
- 〔30〕Qがメチレン基である前記〔29〕記載の化合物、
- 〔31〕環DがC3～15の単環、二環または三環式炭素環、スピロ結合した二環式炭素環または架橋した二環式炭素環である前記〔1〕記載の化合物、
- 〔32〕環DがC3～15の単環、二環または三環式芳香族炭素環である前記〔31〕記載の化合物、
- 〔33〕環Dがシクロヘキサンまたはベンゼン環である前記〔31〕記載の化合物、
- 〔34〕環Dがベンゼン環である前記〔32〕記載の化合物、
- 〔35〕環Dが、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～15員の単環、二環または三環式複素環、スピロ結合した二環式複素環または架橋した二環式複素環である前記〔1〕記載の化合物、
- 〔36〕環Dが、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～15員の単環、二環または三環式芳香族複素環である前記〔35〕記載の化合物、
- 〔37〕環Dが、ピペリジン、ピロール、ピラゾール、プリジン、1, 3, 4-オキサジアゾール、チアゾール、ジヒドロベンゾオキサジンまたはインドール環である前記〔35〕記載の化合物、
- 〔38〕環Dがピロールまたはインドール環である前記〔36〕記載の化合物、



- 物、
- [39] Lが結合手である前記[1]記載の化合物、
- [40] Lが主鎖の原子数1〜3個のスペーサーである前記[1]記載の化合物、
- 5 [41] Lが $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ または $-\text{N}-\text{H}-$ である前記[40]記載の化合物、
- [42] Lが $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ である前記[40]記載の化合物、
- [43] 環EがC3〜15の単環、二環または三環式炭素環、スピロ結合した二環式炭素環または架橋した二環式炭素環である前記[1]記載の化合物、
- 10 [44] 環EがC3〜15の単環、二環または三環式芳香族炭素環である前記[43]記載の化合物、
- [45] 環Eがベンゼン環である前記[44]記載の化合物、
- [46] 環Eが、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1〜5個のヘテロ原子を含む、3〜15員の単環、二環または三環式複素環、
- 15 スピロ結合した二環式複素環または架橋した二環式複素環である前記[1]記載の化合物、
- [47] 環Eが、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1〜5個のヘテロ原子を含む、3〜15員の単環、二環または三環式芳香族複素環である前記[46]記載の化合物、
- 20 [48] 環Eがピペリジン、イソオキサゾール、ピラゾール、ビリジン、チアゾール、イミダゾール、チオフェン、ピロールまたはピロリジン環である前記[46]記載の化合物、
- [49] Mが結合手である前記[1]記載の化合物、
- [50] Mが主鎖の原子数1〜4個のスペーサーである前記[1]記載の化合物、
- 25 [51] Mが置換されていてもよいC1〜4アルキレン基である前記[50]

記載の化合物、

[52] Mがメチレン基である前記[51]記載の化合物、

[53] Zが $-\text{COOR}^5$  ( $\text{R}^5$ は水素原子、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換基を有していてもよい環状基を表わす。)である前記[1]

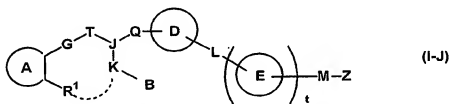
5 記載の化合物、

[54]  $\text{R}^6$ が水素原子またはC1～4アルキル基である前記[53]記載の化合物、

[55] Zがテトラゾール基である前記[1]記載の化合物、

[56] Kが、Rの環状基の置換基と一緒に環を形成する一般式(I

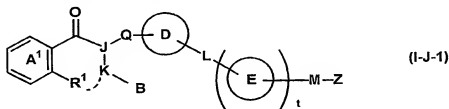
10 -J)



(式中、環AはR基中の置換基を有していてもよい環状基を表わし、 $\text{R}^1$ はR基中の環状基の置換基を表わし、他の記号は前記[1]と同じ意味を表わす。)

で示される前記[1]記載の化合物、

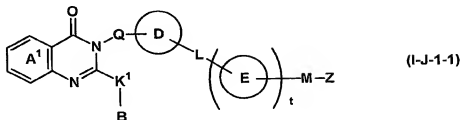
15 [57] 化合物が、一般式(I-J-1)



(式中、環A<sup>1</sup>は前記[56]の環Aと同じ意味を表わす。ただし、置換基を有していてもよいベンゼン環を表わすものとし、他の記号は前記[1]と同じ意味を表わす。)

で示される前記〔56〕記載の化合物、

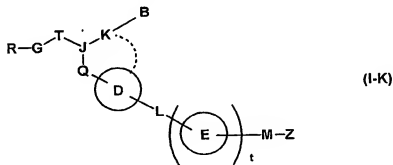
〔58〕化合物が、一般式 (I-J-1-1)



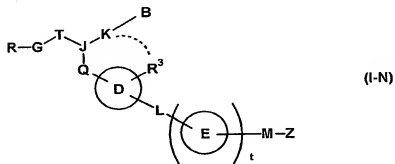
- (K¹は、前記〔1〕のKと同じ意味を表わす。ただし、主鎖の原子数1~7個のスペーサーを表わすものとし、他の記号は前記〔1〕または前記〔57〕と同じ意味を表わす。)

で示される前記〔57〕記載の化合物、

〔59〕Kが、環Dまたは環Dの置換基と一緒に環を形成する一般式 (I-K) または一般式 (I-N)



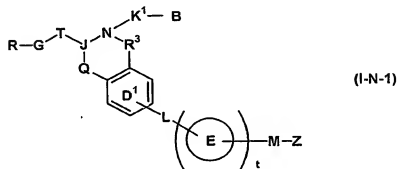
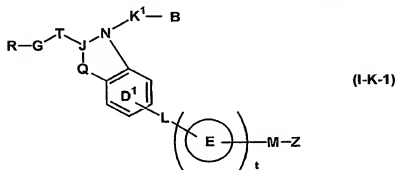
10



(すべての記号は前記 [1] と同じ意味を表わす。)

から選択される前記 [1] 記載の化合物、

[60] 化合物が、以下の一般式 (I-K-1) または一般式 (I-N-1)

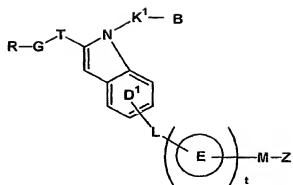


5

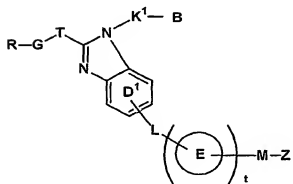
(式中、環  $D^1$  は前記 [1] の環  $D$  と同じ意味を表わす。ただし、置換基を有していてもよいベンゼン環を表わすものとし、 $R^3$  は環  $D$  の置換基を表わし、他の記号は前記 [1] または前記 [58] と同じ意味を表わす。)

から選択される前記 [59] 記載の化合物、

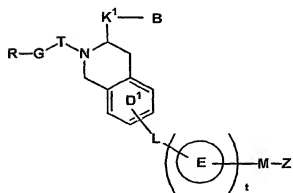
10 [61] 化合物が、以下の一般式 (I-K-1-1)、一般式 (I-K-1-2) または一般式 (I-N-1-1)



(I-K-1-1)



(I-K-1-2)



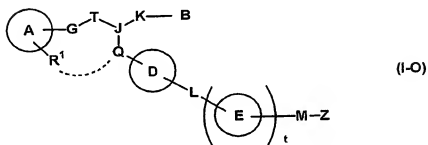
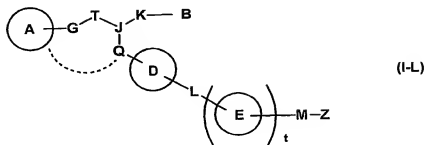
(I-N-1-1)

(式中、すべての記号は前記〔1〕、前記〔58〕または前記〔60〕と同じ意味を表わす。)

から選択される前記〔60〕記載の化合物、

〔62〕 Qが、Rの環状基またはRの環状基の置換基と一緒に環を形

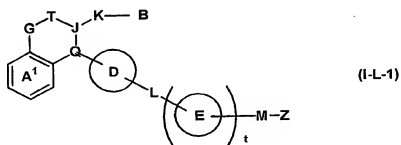
成する一般式 (I-L) または一般式 (I-O)

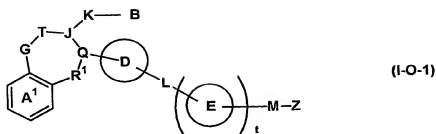


(式中、すべての記号は前記 [1] または前記 [56] と同じ意味を表わす。)

5 から選択される前記 [1] 記載の化合物、

[63] 化合物が、以下の一般式 (I-L-1) または一般式 (I-O-1)

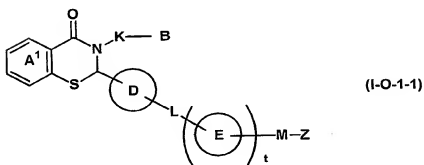
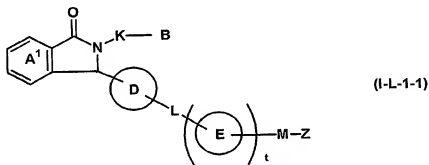


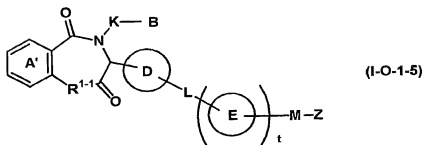
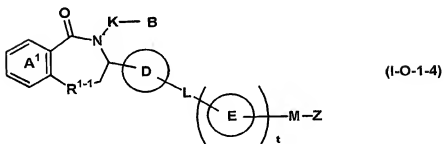
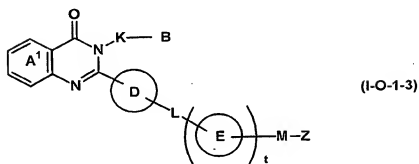
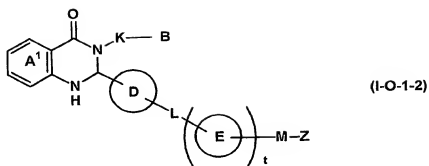


(式中、すべての記号は前記 [1]、前記 [56] または前記 [57] と同じ意味を表わす。)

から選択される前記 [62] 記載の化合物、

- 5 [64] 化合物が、以下の一般式 (I-L-1-1)、一般式 (I-O-1-1)、一般式 (I-O-1-2)、一般式 (I-O-1-3)、一般式 (I-O-1-4) または一般式 (I-O-1-5)





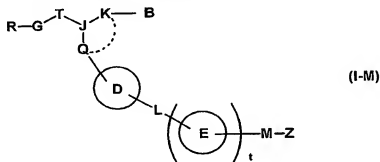
5 (式中、 $R^{1-1}$ は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}-$ を表わし、他の記



号は前記〔1〕または前記〔5 7〕と同じ意味を表わす。)

から選択される前記〔6 3〕記載の化合物、

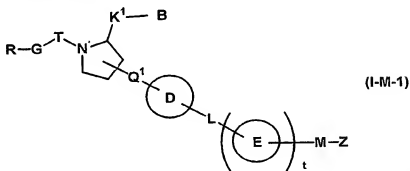
〔6 5〕Qが、Kと一緒に環を形成する一般式 (I-M)



5 (式中、すべての記号は前記〔1〕と同じ意味を表わす。)

で示される前記〔1〕記載の化合物、

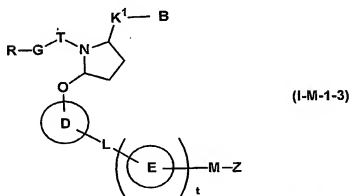
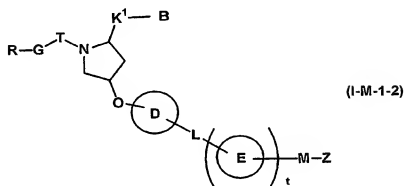
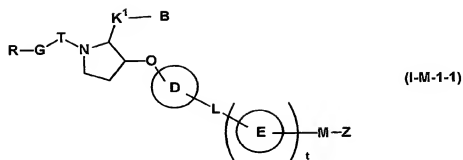
〔6 6〕化合物が、一般式 (I-M-1)



10 (Q'は、前記〔1〕のQと同じ意味を表わす。ただし、主鎖の原子数1~7個のスペーサーを表わすものとし、他の記号は前記〔1〕または前記〔5 8〕と同じ意味を表わす。)

で示される前記〔6 5〕記載の化合物、

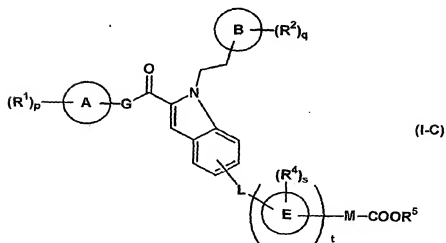
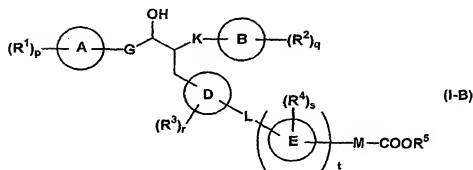
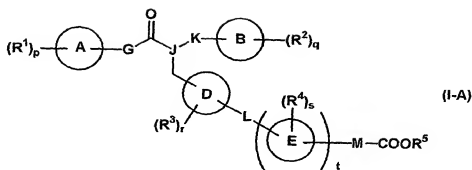
〔6 7〕化合物が、以下の一般式 (I-M-1-1)、一般式 (I-M-1-2) または一般式 (I-M-1-3)

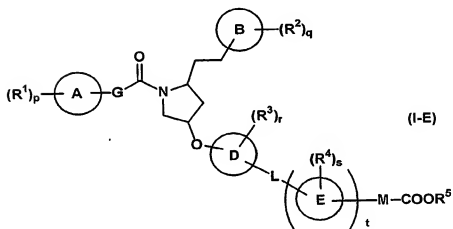
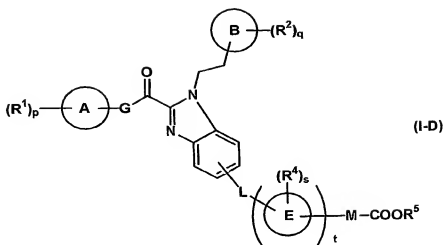


(すべての記号は前記〔1〕または前記〔58〕と同じ意味を表わす。)

- 5 から選択される前記〔66〕記載の化合物、

〔68〕化合物が、以下の一般式(I-A)、一般式(I-B)、一般式(I-C)、一般式(I-D)または一般式(I-E)





- [各式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、それぞれ独立して、(1)C1～8アルキル基、(2)C2～8アルケニル基、(3)C2～8アルキニル基、(4)ハロゲン原子、(5)トリハロメチル基、(6)ニトロ基、(7)シアノ基、(8)Cy c1基、(9)OR<sup>6</sup>、(10)SR<sup>7</sup>、(11)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、(12)CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、(13)NR<sup>12</sup>COR<sup>13</sup>、(14)SO<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>、(15)NR<sup>16</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>、(16)SO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>、(17)COR<sup>19</sup>、(18)COOR<sup>20</sup>、または(19)OR<sup>6</sup>、SR<sup>7</sup>、NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>またはCy c1によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、
- 10  $R^6$ は、(1)水素原子、(2)C1～8アルキル基、(3)C2～8アルケニル基、(4)

C 2～8アルキニル基、(5)Cyc1、(6)1～3個のハロゲン原子によって置換されたメチル基または(7)Cyc1によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

- 5 R<sup>7</sup>～R<sup>16</sup>およびR<sup>20</sup>は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C 1～8アルキル基、(3)C 2～8アルケニル基、(4)C 2～8アルキニル基、または(5)Cyc1を表わし、

R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>およびR<sup>19</sup>は、それぞれ独立して、(1)C 1～8アルキル基、(2)C 2～8アルケニル基、(3)C 2～8アルキニル基、または(4)Cyc1を表わし、

- 10 Cyc1は、C 3～10の単環または二環式炭素環または酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む3～10員の単環または二環式複素環を表わし、

G、KおよびMは、それぞれ独立して、(1)結合手、(2)C 1～8アルキレン基、(3)C 2～8アルケニレン基、または(4)C 2～8アルキニレン基を表わし、

- 15 Jは、窒素原子または炭素原子を表わし、

Lは、結合手、酸素原子または硫黄原子を表わし、

環A、環Bおよび環Dは、それぞれ独立して、C 3～10の単環または二環式炭素環または酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む3～10員の単環または二環式複素環を表わし、

- 20 環Eは、C 3～7の単環式炭素環または酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む3～7員の単環式複素環を表わし、

p、q、rおよびsは、それぞれ独立して、0または1～5の整数を表わし

- (ただし、pが2以上を表わすとき、複数のR<sup>1</sup>は各々同じでも異なってもよく、  
25 qが2以上を表わすとき、複数のR<sup>2</sup>は各々同じでも異なってもよく、rが2以上を表わすとき、複数のR<sup>3</sup>は各々同じでも異なってもよく、sが2以

上を表わすとき、複数の $R^4$ は各々同じでも異なってもよい。）、

tは0または1を表わし、

$R^5$ は、(1)水素原子、(2)C1～8アルキル基、(3)C2～8アルケニル基、または(4)C2～8アルキニル基を表わす。]

- 5 から選択される化合物である前記〔1〕記載の化合物またはその塩、

〔69〕前記〔1〕記載の化合物または前記〔2〕記載のプロドラッグを含有する医薬組成物、

〔70〕LPA受容体拮抗剤である前記〔69〕記載の医薬組成物、

〔71〕LPA受容体がEDG-2受容体である前記〔70〕記載の医薬組

- 10 成物、

〔72〕泌尿器系疾患の予防および／または治療剤である前記〔71〕記載の医薬組成物、

〔73〕癌関連疾患、増殖性疾患、炎症・免疫系疾患、分泌障害による疾患、脳関連疾患の予防および／または治療剤である前記〔71〕記載の医薬組成

- 15 物、

〔74〕前記〔1〕記載の化合物またはそれらの塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるEDG-2に起因する疾患の予防および／または治療方法、

〔75〕EDG-2に起因する疾患が、泌尿器系疾患である前記〔74〕記

- 20 載の予防および／または治療方法、

〔76〕EDG-2に起因する疾患が、癌関連疾患、増殖性疾患、炎症・免疫系疾患、分泌障害による疾患、脳関連疾患である前記〔74〕記載の予防および／または治療方法、

〔77〕EDG-2に起因する疾患の予防および／または治療剤を製造する

- 25 ための前記〔1〕記載の化合物またはそれらの塩の使用、

〔78〕EDG-2に起因する疾患が、泌尿器系疾患である前記〔77〕記

載の使用、

[79] EDG-2に起因する疾患が、癌関連疾患、増殖性疾患、炎症・免疫系疾患、分泌障害による疾患、脳関連疾患である前記[77]記載の使用、

- [80] 前記[1]記載の化合物またはそれらのプロドラッグを有効成分とするLPA受容体拮抗剤と、他のLPA受容体拮抗剤、 $\alpha 1$ 遮断剤、抗コリン剤、 $5\alpha$ -リグクターゼ阻害剤、および/または抗アンドロゲン剤から選ばれる1種または2種以上の剤を組み合わせるなる泌尿器系疾患の予防および/または治療剤、および

[81] 前記[1]記載の化合物の製造方法等に関する。

- 10 一般式(I)中、Rによって表わされる「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」としては、「直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基」が挙げられ、「直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基」としては、「直鎖状または分枝状のアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基」が挙げられる。
- 15 「直鎖状または分枝状のアルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等の直鎖状または分枝状C1~10アルキル基等が挙げられる。
- 20 「直鎖状または分枝状のアルケニル基」としては、例えば、エチニル、プロペニル、ブテニル、ブタジエニル、ペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、ヘプタジエニル、オクテニル、オクタジエニル、ノネニル、ノナジエニル、デセニル、デカジエニル基等の直鎖状または分枝状C2~10アルケニル基等が挙げられる。
- 25 「直鎖状または分枝状のアルキニル基」としては、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ブタジイニル、ペンチニル、ペンタジイニル、ヘキシニル、ヘキサジイニル、ヘプチニル、ヘプタジイニル、オクチニル、オクタ

ジイニル、ノニル、ノナジイニル、デシニル、デカジイニル基等の直鎖状または分枝状C 2～10アルキニル基等が挙げられる。

Rによって表わされる「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」としては、例えば、炭素環または複素環が挙げられる。

- 5 該炭素環としては、例えば、C 3～15の単環、二環または三環式炭素環、スピロ結合した二環式炭素環または架橋した二環式炭素環等が挙げられる。C 3～15の単環、二環または三環式炭素環には、C 3～15の単環、二環または三環式炭素環不飽和炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環が含まれる。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、
- 10 シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ベンタレン、パーヒ
- 15 ドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ピフェニレン、a s-インダセン、s-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン、スピロ [4.
- 20 4] ノナン、スピロ [4. 5] デカン、スピロ [5. 5] ウンデカン、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプター-2-エン、ビスクロ [3. 1. 1] ヘプタン、ビスクロ [3. 1. 1] ヘプター-2-エン、ビスクロ [3. 2. 1] オクタン、ビスクロ [2. 2. 2] オクタン、ビスクロ [2. 2. 2] オクター-2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタ
- 25 ン環等が挙げられる。これらのうち、C 3～15の単環、二環または三環式芳香族炭素環としては、例えば、ベンゼン、アズレン、ナフタレン、フェナントレン、アントラセン環等が挙げられる。



該複素環としては、例えば、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～15員の単環、二環または三環式複素環、スピロ結合した二環式複素環または架橋した二環式複素環等が挙げられる。酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む3～15員の単環、二環または三環式複素環には、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む3～15員の単環、二環または三環式不飽和複素環、その一部または全部が飽和されている複素環が含まれる。例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、

- ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジ  
ヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、  
テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テ  
トラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラ  
5 ヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロ  
ジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフ  
ラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒド  
ロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チエラン、  
チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピ  
10 ラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、  
パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール (オ  
キサゾリジン)、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾー  
ル (イソオキサゾリジン)、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール  
(チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール  
15 (イソチアゾリジン)、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒド  
ロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール (オキサジアゾリジン)、  
ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、  
テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサ  
ゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒド  
20 ロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾー  
ル、テトラヒドロチアジアゾール (チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、  
テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、  
ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジ  
ヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジア  
25 ゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソイ  
ンドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソ  
ベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、

- パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、ジオキサラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。

- スピロ結合した二環式複素環としては、例えば、アザスピロ [4. 4] ノナン、アザスピロ [4. 5] デカン、アザスピロ [5. 5] ウンデカン環等が挙げられる。架橋した二環式複素環としては、例えば、アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3.

2. 1] オクタン、アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン環等が挙げられる。  
 これらのうち、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される 1  
 ～5 個のヘテロ原子を含む、3～15 員の単環、二環または三環式芳香族複  
 素環としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾ  
 ール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、  
 5 チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾ  
 ール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール、インドール、イソイン  
 ドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾ  
 チオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、プリン、フタラジン、  
 10 プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベン  
 ゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラザン、  
 ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリ  
 ン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、ジベンゾチオフェン、フェ  
 ナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン環等が挙げられる。
- 15 R によって表わされる「置換されていてよい脂肪族炭化水素基」または  
 「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」としては、例えば、  
 (a) 置換されていてよいアルキル基、(b) 置換されていてよいアルケ  
 ニル基、(c) 置換されていてよいアルキニル基、(d) 置換基を有してい  
 てよい炭素環基、(e) 置換基を有していてもよい複素環基、(f) 置換さ  
 20 れていてもよい水酸基、(g) 置換されていてよいチオール基、(h) 置換  
 されていてよいアミノ基、(i) 置換されていてよいカルバモイル基、(j)  
 置換されていてよいスルファモイル基、(k) カルボキシ基、(l) アルコ  
 キシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 $t$ -  
 ーブトキシカルボニル等の C 1～6 アルコキシカルボニル基等）、(m) ス  
 25 ルホ基（ $-SO_3H$ ）、(n) スルフィノ基、(o) ホスホノ基、(p) ニトロ  
 基、(q) オキソ基、(r) チオキソ基、(s) シアノ基、(t) アミジノ基、(u)  
 イミノ基、(v)  $-B(OH)_2$  基、(w) ハロゲン原子（例えば、フッ素、

- 塩素、臭素、ヨウ素)、(x) アルキルスルフィニル基 (例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等のC 1～6 アルキルスルフィニル基等)、
- (y) アリールスルフィニル基 (例えば、フェニルスルフィニル等のC 6～10 アリールスルフィニル基等)、(z) アルキルスルホニル基 (例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC 1～6 アルキルスルホニル基等)、
- (aa) アリールスルホニル基 (例えば、フェニルスルホニル等のC 6～10 アリールスルホニル基等)、(bb) アシル基 (例えば、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ピパロイル等のC 1～6 アルカノイル基、例えば、ベンゾイル等のC 6～10 アリールカルボニル基等) 等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

- 置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」における「アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等の直鎖状または分枝状のC<sub>1</sub>～10アルキル基等が挙げられる。ここでアルキル基の置換基としては水酸基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、モノーまたはジ- C<sub>1</sub>～6アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、C<sub>1</sub>～6アルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ヘキシルオキシ等)、C<sub>1</sub>～6アルキルカルボニルオキシ基 (例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等)、フェニル基およびハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) 等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～4個置換していてもよい。

- 置換基としての「置換されていてもよいアルケニル基」における「アルケニル基」としては、例えば、エテニル、プロベニル、ブテニル、ブタジエニル、ペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、ヘプタジエニル、オクテニル、オクタジエニル、ノネニル、ノナジエニル

ル、デセニル、デカジエニル基等の直鎖状または分枝状のC2～10アルケニル基等が挙げられる。ここでアルケニル基の置換基は、前記「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同じ意味を表わす。

- 置換基としての「置換されていてもよいアルキニル基」における「アルキニル基」としては、例えば、エチニル、プロビニル、ブチニル、ブタジニル、ペンチニル、ペンタジニル、ヘキシニル、ヘキサジニル、ヘプチニル、ヘプタジニル、オクチニル、オクタジニル、ノニル、ノナジニル、デシニル、デカジニル基等の直鎖状または分枝状のC2～10アルキニル基等が挙げられる。ここでアルキニル基の置換基は、前記「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同じ意味を表わす。

- 置換基としての「置換基を有していてもよい炭素環基」における炭素環は、前記した「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」中の炭素環と同じ意味を表わす。ここで炭素環の置換基としては、例えば、直鎖状または分枝状のC1～10アルキル基（前記「置換されていてもよいアルキル基」におけるアルキル基と同じ意味を表わす。）、直鎖状または分枝状C2～10アルケニル基（前記「置換されていてもよいアルケニル基」におけるアルケニル基と同じ意味を表わす。）、直鎖状または分枝状C2～10アルキニル基（前記「置換されていてもよいアルキニル基」におけるアルキニル基と同じ意味を表わす。）、水酸基、C1～6アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブチルオキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）、チオール基、C1～6アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等）、アミノ基、モノーまたはジーC1～6アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピ

ルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ等)、ハロゲン原子(前記したものと同じ意味を表わす)、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1~5個置換していてもよい。

- 5 置換基としての「置換基を有していてもよい複素環基」における複素環は、前記した「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」中の複素環と同じ意味を表わす。ここで複素環の置換基は、前記した「置換基を有していてもよい炭素環基」における置換基と同じ意味を表わす。

- 置換基としての「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいチオール基」および「置換されていてもよいアミノ基」における「置換基」としては、例えば、(i) 置換されていてもよいアルキル基(前記したものと同じ意味を表わす)、(ii) 置換されていてもよいアルケニル基(前記したものと同じ意味を表わす)、(iii) 置換されていてもよいアルキニル基(前記したものと同じ意味を表わす)、(iv) 置換基を有していてもよい炭素環基
- 15 (前記したものと同じ意味を表わす)、(v) 置換基を有していてもよい複素環基(前記したものと同じ意味を表わす)、(vi) アシル基(例えば、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ピパロイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル等のC1~6アルカノイル基またはそれらの異性体基等、例えば、ベンゾイル等のC6~10芳香族炭素環カルボニル等)、(vii) 置換されていてもよいカルバモイル基(後記したものと同じ意味を表わす。)、(viii) アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC1~6アルキルスルホニル基等)、(ix) アリールスルホニル基(例えば、フェニルスルホニル等のC6~10アリールスルホニル基等)等が挙げられる。

- 25 置換基としての「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、無置換のカルバモイル基、N-モノ-C1~6アルキルカルバモイル(例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-プロピルカルバモイル

- イル、N-イソプロピルカルバモイル、N-ブチルカルバモイル、N-イソブチルカルバモイル、N- (tert-ブチル) カルバモイル、N-ペンチルカルバモイル、N-ヘキシルカルバモイル等)、N-フェニルカルバモイル等のN-モノ-C6~10アリールカルバモイル、N、N-ジC1~6アルキルカルバモイル (例えば、N、N-ジメチルカルバモイル、N、N-ジエチルカルバモイル、N、N-ジプロピルカルバモイル、N、N-ジブチルカルバモイル、N、N-ジペンチルカルバモイル、N、N-ジヘキシルカルバモイル、N-メチル-N-エチルカルバモイル等)、N、N-ジフェニルカルバモイル等のN-ジ-C6~10アリールカルバモイル、N-C6~10アリール-N-C1~6アルキルカルバモイル (例えば、N-フェニル-N-メチルカルバモイル、N-フェニル-N-エチルカルバモイル、N-フェニル-N-プロピルカルバモイル、N-フェニル-N-ブチルカルバモイル、N-フェニル-N-ペンチルカルバモイル、N-フェニル-N-ヘキシルカルバモイル等) 等が挙げられる。
- 15 置換基としての「置換されていてもよいスルファモイル基」としては、無置換のスルファモイル基、N-モノ-C1~6アルキルスルファモイル (例えば、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N-プロピルスルファモイル、N-イソプロピルスルファモイル、N-ブチルスルファモイル、N-イソブチルスルファモイル、N- (tert-ブチル) スルファモイル、N-ペンチルスルファモイル、N-ヘキシルスルファモイル等)、N-フェニルスルファモイル等のN-モノ-C6~10アリールスルファモイル、N、N-ジC1~6アルキルスルファモイル (例えば、N、N-ジメチルスルファモイル、N、N-ジエチルスルファモイル、N、N-ジプロピルスルファモイル、N、N-ジブチルスルファモイル、N、N-ジペンチルスルファモイル、N、N-ジヘキシルスルファモイル、N-メチル-N-エチルスルファモイル等)、N、N-ジフェニルスルファモイル等のN-ジ-C6~10アリールスルファモイル、N-C6~10アリール-N-C1~6アル



キルスルファモイル（例えば、N-フェニル-N-メチルスルファモイル、  
N-フェニル-N-エチルスルファモイル、N-フェニル-N-プロピルス  
ルファモイル、N-フェニル-N-ブチルスルファモイル、N-フェニル-  
N-ペンチルスルファモイル、N-フェニル-N-ヘキシルスルファモイル  
5 等）等が挙げられる。

Gによって表わされる「主鎖の原子数1～8個のスペーサー」とは、原子  
が1～8個連なって形成される間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」  
は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。Gによって示される  
「主鎖の原子数1～8個のスペーサー」としては、例えば、置換基を有して  
10 いてもよいC1～8アルキレン基（例えば、メチレン、エチレン、トリメチ  
レン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、  
オクタメチレン等）、置換基を有していてもよいC2～8アルケニレン基（例  
えば、エチニレン、プロペニレン、ブテニレン、プタジエニレン、ペンテ  
ニレン、ペンタジエニレン、ヘキセニレン、ヘキサジエニレン、ヘプテニレン、  
15 ヘプタジエニレン、オクテニレン、オクタジエニレン等）、置換基を有して  
いてもよいC2～8アルキニレン基（例えば、エチニレン、プロピニレン、  
ブチニレン、プタジニレン、ペンチニレン、ペンタジニレン、ヘキシ  
ニレン、ヘキサジニレン、ヘプチニレン、ヘプタジニレン、オクチニレン、  
オクタジニレン等）等が挙げられる。ここでC1～8アルキレン基、C2  
20 ～8アルケニレン基およびC2～8アルキニレン基の炭素原子は、酸素原子、  
酸化されていてもよい硫黄原子（例えば、S、SO、SO<sub>2</sub>等）または置換さ  
れていてもよい窒素原子〔置換基としては、(i) 置換されていてもよいアル  
キル基（前記したものと同じ意味を表わす）、(ii) 置換基を有していてもよ  
い炭素環基（前記したものと同じ意味を表わす）、(iii) 置換基を有してい  
25 ててもよい複素環基（前記したものと同じ意味を表わす）、(iv) アシル基（前  
記したものと同じ意味を表わす）等が挙げられる。〕に置き換わっていても  
よい。ここで「置換基を有していてもよいC1～8アルキレン基」、「置換

- 基を有していてもよいC<sub>2</sub>～8アルケニレン基」および「置換基を有していてもよいC<sub>2</sub>～8アルキニレン基」としての「置換基」としては、例えば、置換されていてもよいアルキル基（前記したものと同じ意味を表わす）、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、置換されていてもよい水酸基（前記したものと同じ意味を表わす）、置換されていてもよいアミノ基（前記したものと同じ意味を表わす）、オキシ基、置換されていてもよいイミノ基（例えば、C<sub>1</sub>～6アルキルイミノ基、ヒドロキシイミノ基、C<sub>1</sub>～6アルコキシイミノ基、シアノイミノ基等）等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～3個置換していてもよい。
- 10 Tによって表わされる「置換基を有していてもよい水素結合受容基を含有する主鎖の原子数1個のスペーサー」における「水素結合受容基」とは、非共有電子対を有する原子を含有する基であればよい。原子が1個の間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。「置換基を有していてもよい水素結合受容基を含有する主鎖
- 15 の原子数1個のスペーサー」としては、例えば、カルボニル基（例えば、—CO—等）、チオカルボニル基（例えば、—CS—等）、置換されていてもよいイミノ基（前記したものと同じ意味を表わす）、スルホニル基（例えば、—SO<sub>2</sub>—等）、スルフィニル基（例えば、—SO—等）、水酸基で置換されたメチレン基（例えば、—CHOH—等）等が挙げられる。
- 20 Bによって表される「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」は、前記した「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」と同じ意味を表わす。Bによって表わされる「置換基を有していてもよい環状基」は、前記した「置換基を有していてもよい環状基」と同じ意味を表わす。
- Kによって表わされる「Rの環状基の置換基、環Dもしくは環Dの置換基
- 25 と一緒になって環を形成していてもよい主鎖の原子数1～8個のスペーサー」における「主鎖の原子数1～8個のスペーサー」は、前記した「主鎖の原子数1～8個のスペーサー」と同じ意味を表わす。Kによって表わされる

「Rの環状基の置換基、環Dもしくは環Dの置換基と一緒に環を形成していてもよい主鎖の原子数1～8個のスペーサー」におけるRの環状基の置換基、環Dもしくは環Dの置換基と一緒に環を形成される環は、前記した「環状基」と同じ意味を表わす。

- 5 Qによって表わされる「Rの環状基、Rの環状基の置換基もしくはKと一緒に環を形成していてもよい主鎖の原子数1～8個のスペーサー」における「主鎖の原子数1～8個のスペーサー」は、前記した「主鎖の原子数1～8個のスペーサー」と同じ意味を表わす。Qによって表わされる「Rの環状基、Rの環状基の置換基もしくはKと一緒に環を形成していてもよい主鎖の原子数1～8個のスペーサー」におけるRの環状基、Rの環状基の置換基もしくはKと一緒に環を形成される環は、前記した「環状基」と同じ意味を表わす。

環Dによって表わされる「置換基を有していてもよい環状基」は、前記した「置換基を有していてもよい環状基」と同じ意味を表わす。

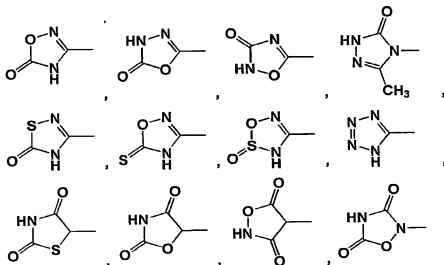
- 15 Lによって表わされる「主鎖の原子数1～3個のスペーサー」は、原子が1～3個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。Lによって示される「主鎖の原子数1～3のスペーサー」としては、例えば、置換基を有していてもよいC1～3アルキレン基（例えば、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、等）、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^6-$ 、 $-\text{CONR}^6-$ 、 $-\text{NR}^6\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6-$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^6\text{CONR}^7$ 、 $-\text{[基中、R}^6\text{およびR}^7\text{はそれぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基（前記したものと同じ意味を表わす）または置換基を有していてもよい環状基（前記したものと同じ意味を表わす）を表わす。]}$ 」等が挙げられる。ここでC1～3アルキレン基の置換基としては、例えば、
- 25 ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、水酸基、アミノ基、オキシ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～3個

置換していてもよい。

環Eによって表わされる「置換基を有していてもよい環状基」は、前記した「置換基を有していてもよい環状基」と同じ意味を表わす。

Mによって表わされる「主鎖の原子数1～8個のスペーサー」は、前記した「主鎖の原子数1～8個のスペーサー」と同じ意味を表わす。

Zによって表わされる「酸性基」は、例えば、 $-\text{COOR}^5$  ( $\text{R}^5$ は水素原子、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換基を有していてもよい環状基を表わす。)、スルホ基 ( $-\text{SO}_3\text{H}$ )、 $-\text{SO}_2\text{NHR}^5$  基 ( $\text{R}^5$ は前記と同じ意味を表わす。)、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^5$  基 ( $\text{R}^5$ は前記と同じ意味を表わす。)、ホスホ基 ( $-\text{PO}(\text{OH})_2$ )、フェノール ( $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$ ) または脱プロトン化しうる水素原子を有する含窒素環残基等の各種プレンステッド酸を表わす。「プレンステッド酸」とは、他の物質に水素イオンを与える物質のことを示す。「脱プロトン化しうる水素原子を有する含窒素環残基」としては、例えば、



等が挙げられる。

$\text{R}^6$ によって表わされる「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」は、前記した「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」と同じ意味を表わす。

R<sup>5</sup>によって表わされる「置換基を有していてもよい環状基」は、前記した「置換基を有していてもよい環状基」と同じ意味を表わす。

- 一般式 (I) 中、Rとして好ましくは、例えば、置換基を有していてもよい環状基等であり、より好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいC
- 5 3～15の単環、二環または三環式炭素環、置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～15員の単環、二環または三環式複素環等であり、特に好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいシクロペンタン、置換基を有していてもよいシクロペンテン、置換基を有していてもよいベンゼン、置換基を
- 10 有していてもよいナフタレン、置換基を有していてもよいフラン、置換基を有していてもよいイソオキサゾール、置換基を有していてもよいチオフェン、置換基を有していてもよい1, 2, 3-チアジアゾール、置換基を有していてもよいピロール、置換基を有していてもよいピラゾール、置換基を有していてもよいベンゾチオフェン、置換基を有していてもよいインドール、置換
- 15 基を有していてもよい1, 3-ジオキサインダン、置換基を有していてもよいピリジン、置換基を有していてもよいシンノリン環等である。さらに、好ましい置換基を有していてもよい環状基としては、例えば、置換基を有していてもよいC3～15の単環、二環または三環式芳香族炭素環、置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1
- 20 ～5個のヘテロ原子を含む3～15員の単環、二環または三環式芳香族複素環等であり、最も好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいC5～6の単環式芳香族炭素環、置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～6員の単環式芳香族複素環等であり、とりわけ好ましくは、例えば、置換基を有して
- 25 いてもよいベンゼン、置換基を有していてもよいピリジン環等である。ここでの置換基として、好ましくは、置換されていてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい炭素環基、置換基を有していてもよい複素環基、置換さ

れていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいスルファモイル基、カルボキシ基、ニトロ基、ハロゲン原子、アルキルスルホニル基、アシル基等であり、より好ましくは、例えば、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい水酸基、ハロゲン原子等であり、最も好ましくは、メチル、フッ素原子、塩素原子、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ基、水酸基等である。これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよく、好ましくは、0または1～3個の置換である。

Gとして好ましくは、例えば、結合手、置換基を有していてもよいC1～8アルキレン基、置換基を有していてもよいC2～8アルケニレン等であり、より好ましくは、結合手、主鎖の原子数が1～4個のスペンサーであり、(例えば、置換基を有していてもよいC1～4アルキレン基、置換基を有していてもよいC2～4アルケニレン等)等であり、特に好ましくは、結合手、置換基を有していてもよいメチレン、置換基を有していてもよいエチレン、置換基を有していてもよいエテニレン等であり、ここでの炭素原子は、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子(例えば、S、SO、SO<sub>2</sub>等)または置換されていてもよい窒素原子に置き換わっていてもよく、好ましくは、例えば、置換されていてもよい窒素原子等に置き換わっていてもよく、より好ましくは、例えば、-NH-等である。G中の置換基として好ましくは、例えば、置換されていてもよいアルキル基、ハロゲン原子、置換されていてもよい水酸基、オキシ基等であり、より好ましくは、例えば、メチル、エチル、フッ素原子、メトキシ基、オキシ基である。これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～3個置換していてもよく、好ましくは、例えば、1または2個置換したもの等である。とりわけ好ましいGとしては、例えば、結合手等

である。  
Tとして好ましくは、例えば、-CO-、-CS-、置換されていてもよいイミノ基、-SO<sub>2</sub>-、-SO-、-CHOH-等であり、より好ましくは、

例えば、 $-\text{CHOH}-$ または $-\text{CO}-$ 等である。

Jとして好ましくは、例えば、窒素原子または炭素原子等である。

- Kとして好ましくは、例えば、結合手、置換基を有していてもよいC 1～8アルキレン基または置換基を有していてもよいC 2～8アルケニレン基等
- 5 であり、より好ましくは、例えば、結合手、主鎖の原子数が1～4個のスペンサーであり、(例えば、置換基を有していてもよいC 1～4アルキレン基、置換基を有していてもよいC 2～4アルケニレン等) 等であり、特に好ましくは、例えば、結合手、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、エテニレン、プロペニレン等であり、ここでの炭素原子は、酸素原子、
- 10 酸化されていてもよい硫黄原子(例えば、S、SO、SO<sub>2</sub>等)または置換されていてもよい窒素原子に置き換わっていてもよく、好ましくは、例えば、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子(例えば、S、SO、SO<sub>2</sub>等) 等であり、より好ましくは、例えば、酸素原子または硫黄原子等である。K中の置換基として好ましくは、例えば、置換されていてもよいアルキル基、ハ
- 15 ログেন原子、置換されていてもよい水酸基、オキシ基等であり、より好ましくは、例えば、メチル、フッ素原子、水酸基、オキシ基である。これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～3個置換していてもよく、好ましくは、1または2個置換したものである。とりわけ好ましいKとしては、例えば、トリメチレン基、1, 1-ジフルオロトリメチレン基等である。
- 20 Bとして好ましくは、例えば、置換されていてもよいC 1～6アルキル基または置換基を有していてもよいC 3～15の単環、二環または三環式炭素環、置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～15員の単環、二環または三環式複素環等であり、より好ましくは、置換されていてもよいプロピル基、
- 25 置換基を有していてもよいシクロヘキサン、置換基を有していてもよいベンゼン、置換基を有していてもよいインダン、置換基を有していてもよいテトラヒドロナフタレン、置換基を有していてもよいナフタレン、置換基を有し

- ていてもよいピロリジン、置換基を有していてもよいピペリジン、置換基を有していてもよいピペラジン、置換基を有していてもよいモルホリン、置換基を有していてもよいピリジン、置換基を有していてもよいチアゾール、置換基を有していてもよいイミダゾール、置換基を有していてもよいピロール、
- 5 置換基を有していてもよいピラゾール、置換基を有していてもよいインドール、置換基を有していてもよいチオフェン環等である。さらに、好ましいBとしては、例えば、置換基を有していてもよいC3～15の単環、二環または三環式芳香族炭素環、置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む3～15員の
- 10 単環、二環または三環式芳香族複素環等であり、特に好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいC5～6の単環式芳香族炭素環、置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～6員の単環式芳香族複素環等であり、最も好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいベンゼン、置換基を有していてもよいチオフェン環等である。ここでの置換基として、好ましくは、置換されて
- 15 いてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい炭素環基、置換されていてもよい水酸基、ニトロ基、ハロゲン原子、オキシ基等であり、より好ましくは、例えば、置換されていてもよいアルキル基、ハロゲン原子等であり、最も好ましくは、メチル、フッ素原子、塩素原子等である。これらの任意の
- 20 置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよく、好ましくは、0または1～2個の置換である。

- Qとして好ましくは、例えば、結合手、置換基を有していてもよいC1～8アルキレン基または置換基を有していてもよいC2～8アルケニレン基等であり、より好ましくは、例えば、結合手、主鎖の原子数が1～4個のスペンサーであり、(例えば、置換基を有していてもよいC1～4アルキレン基、
- 25 置換基を有していてもよいC2～4アルケニレン等)等であり、特に好ましくは、例えば、結合手、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン



- ン等であり、ここでの炭素原子は、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子（例えば、S、SO、SO<sub>2</sub>等）または置換されていてもよい窒素原子に置き換わっていてもよく、好ましくは、例えば、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子（例えば、S、SO、SO<sub>2</sub>等）等であり、より好ましくは、例えば、酸素原子または硫黄原子等である。Q中の置換基として好ましくは、例えば、置換されていてもよいアルキル基であり、より好ましくは、例えば、メチル基である。これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～3個置換していてもよく、好ましくは、1個置換したものである。とりわけ好ましいQとしては、例えば、メチレン基等である。
- 10 環Dとして好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいC3～15の単環、二環または三環式炭素環、置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～15員の単環、二環または三環式複素環等であり、より好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいベンゼン、置換基を有していてもよいシクロヘキサン、置換基を有していてもよいピペリジン、置換基を有していてもよいピロール、置換基を有していてもよいピラゾール、置換基を有していてもよいビリジン、置換基を有していてもよい1, 3, 4-オキサジアゾール、置換基を有していてもよいチアゾール、置換基を有していてもよいジヒドロベンゾオキサジン、置換基を有していてもよいインドール環等である。さら
- 20 に好ましい、環Dは、例えば、置換基を有していてもよいC3～15の単環、二環または三環式芳香族炭素環、置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む3～15員の単環、二環または三環式芳香族複素環等であり、特に好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいベンゼン、置換基を有していてもよいピロール、置換基を有していてもよいインドール環等である。ここでの置換基として、好ましくは、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい水酸基、カルボキシ基、ハロゲン原子等であり、より好ましくは、例え
- 25

ば、置換されていてもよいアルキル基、ハロゲン原子等であり、最も好ましくは、メチル、フッ素原子、塩素原子等である。これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよく、好ましくは、0または1個の置換である。

- 5 Lとして好ましくは、例えば、結合手、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ または $-\text{NH}-$ 等であり、より好ましくは、結合手、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ である。

- 環Eとして好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいC3～15の単環、二環または三環式炭素環、置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～15員の単環、二環または三環式複素環等であり、より好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいベンゼン、置換基を有していてもよいピペリジン、置換基を有していてもよいイソオキサゾール、置換基を有していてもよいピラゾール、置換基を有していてもよいピリジン、置換基を有していてもよいチアゾール、置換基を有していてもよいイミダゾール、置換基を有していてもよいチオフェン、置換基を有していてもよいピロール、置換基を有していてもよいピロリジン環等である。さらに好ましい環Eは、例えば、置換基を有していてもよいC3～15の単環、二環または三環式芳香族炭素環、置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む3～15員の単環、二環または三環式芳香族複素環等であり、特に好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいC5～6の単環式芳香族炭素環、置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～6員の単環式芳香族複素環等であり、最も好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいベンゼン環等である。ここでの置換基として、好ましくは、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい水酸基、ハロゲン原子等であり、より好ましくは、例えば、メチル基、塩素原子、フッ素原子、
- 10
- 15
- 20
- 25

メトキシ基、エトキシ基等である。これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよく、好ましくは、0または1個の置換である。

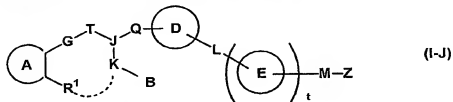
tとして好ましくは、0または1である。

Mとして好ましくは、例えば、結合手、置換基を有していてもよいC1～8アルキレン基または置換基を有していてもよいC2～8アルケニレン基等であり、より好ましくは、例えば、結合手、主鎖の原子数が1～4個のスペンサーであり、(例えば、置換基を有していてもよいC1～4アルキレン基、置換基を有していてもよいC2～4アルケニレン等)等であり、特に好ましくは、例えば、結合手、メチレン、エチレン、トリメチレン等であり、M中の置換基として好ましくは、例えば、置換されていてもよいアルキル基であり、より好ましくは、例えば、メチル基である。これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～3個置換していてもよく、好ましくは、1～2個置換したものである。とりわけ好ましいMとしては、例えば、結合手またはメチレン基等である。

15 Zとして好ましくは、例えば、 $-\text{COOR}^5$ またはテトラゾール基等である。

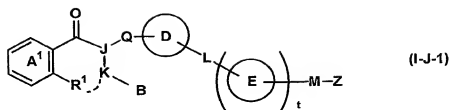
$\text{R}^5$ として好ましくは、例えば、水素原子またはC1～8アルキル基等であり、より好ましくは、例えば、水素原子またはC1～4アルキル基等であり、特に好ましくは、例えば、水素原子、メチルまたはエチル基等である。

20 Kによって表わされるRの環状基の置換基と一緒に形成する環としては、環状基であり、好ましくは、例えば、一般式(I-J)



(式中、環AはR基中の置換基を有していてもよい環状基を表わし、 $\text{R}^1$ はR基中の環状基の置換基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

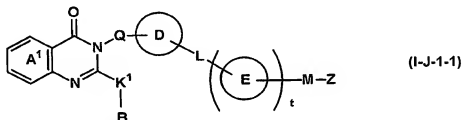
で示される化合物等であり、より好ましくは、例えば、一般式(I-J-1)



(式中、環A¹は環Aと同じ意味を表わす。ただし、置換基を有していてもよいベンゼン環を表わすものとし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物等であり、特に好ましくは、例えば、一般式 (I-J-1

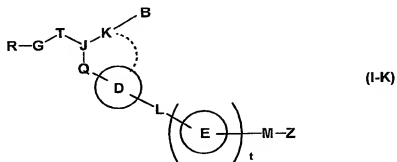
5 -1)

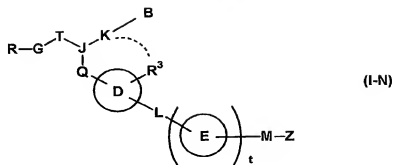


(K¹は、Kと同じ意味を表わす。ただし、主鎖の原子数1〜7個のスペーサーを表わすものとし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

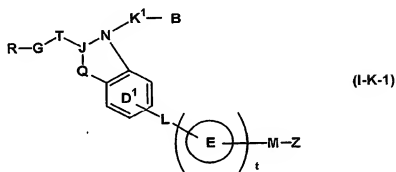
で示される化合物等である。

- 10 Kによって表わされる環Dまたは環Dの置換基と一緒に形成する環としては、環状基であり、好ましくは、例えば、一般式 (I-K) または (I-N)

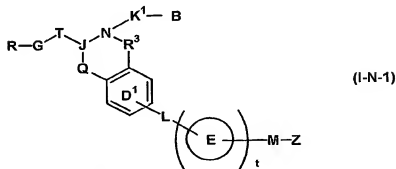




(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)  
 から選択される化合物等であり、より好ましくは、一般式 (I-K-1) または一般式 (I-N-1)

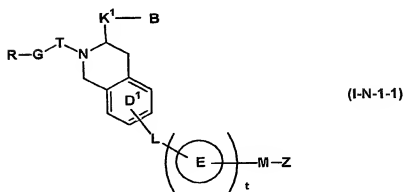
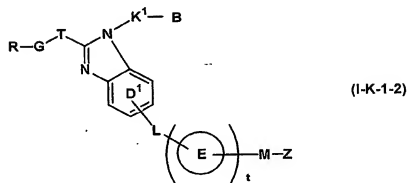
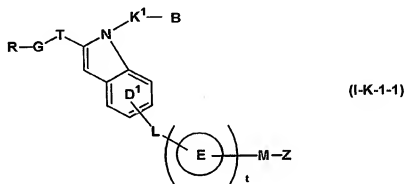


5



(式中、環D¹は、環Dと同じ意味を表わす。ただし、置換基を有していてもよいベンゼン環を表わすものとし、R³は、環Dの置換基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

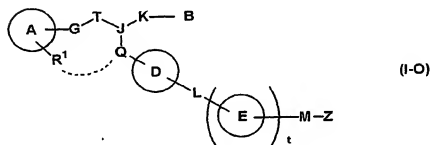
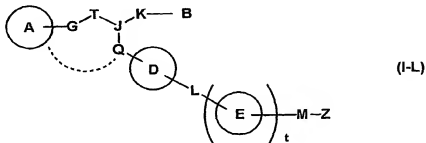
から選択される化合物等であり、特に好ましくは、例えば、以下の一般式（I-K-1-1）、一般式（I-K-1-2）または一般式（I-N-1-1）



5

（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）  
から選択される化合物等である。

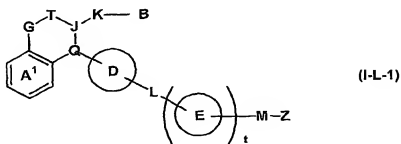
Qによって表わされるRの環状基またはRの環状基の置換基と一緒に形成する環としては、環状基であり、好ましくは、例えば、一般式(I-L)または一般式(I-O)

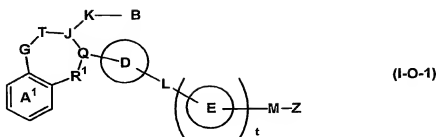


5

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

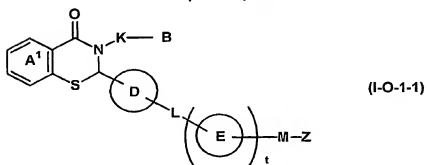
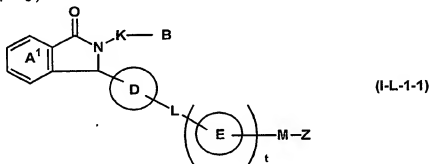
から選択される化合物等であり、より好ましくは、一般式(I-L-1)または一般式(I-O-1)



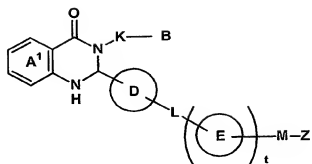


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

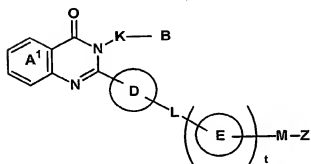
- から選択される化合物等であり、特に好ましくは、例えば、以下の一般式 (I-L-1-1)、一般式 (I-O-1-1)、一般式 (I-O-1-2)、  
 5 一般式 (I-O-1-3)、一般式 (I-O-1-4) または一般式 (I-O-1-5)



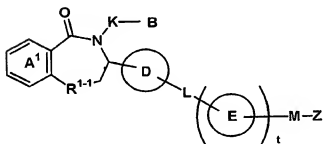




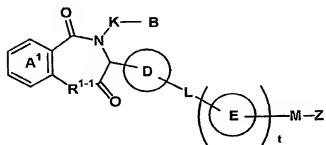
(I-O-1-2)



(I-O-1-3)



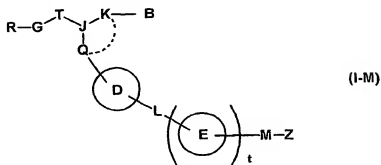
(I-O-1-4)



(I-O-1-5)

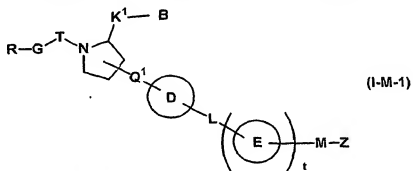
- 5 (式中、R<sup>1-1</sup>は、-CH<sub>2</sub>-, -O-, -S-, -NH-を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。) から選択される化合物等である。

Qによって表わされるKと一緒に形成する環としては、環状基であり、好ましくは、例えば、一般式 (I-M)



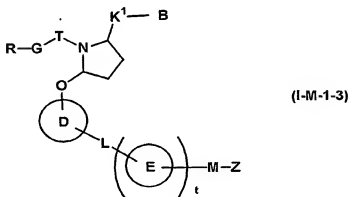
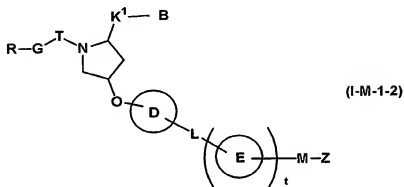
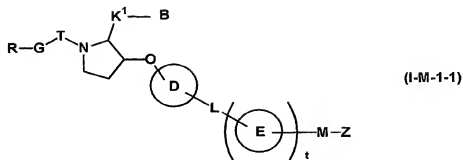
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

5   で示される化合物等であり、より好ましくは、例えば、一般式 (I-M-1)



(Q'は、Qと同じ意味を表わす。ただし、主鎖の原子数1～7個のスペーサーを表わすものとし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

10   で示される化合物等であり、特に好ましくは、一般式 (I-M-1-1)、  
一般式 (I-M-1-2) または一般式 (I-M-1-3)

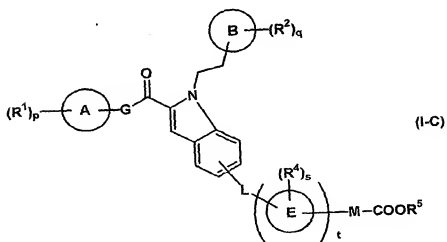
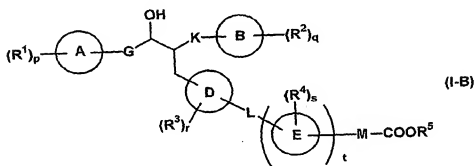
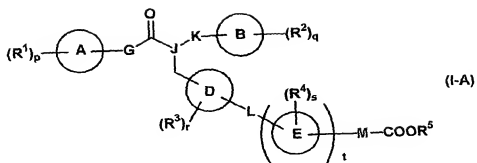


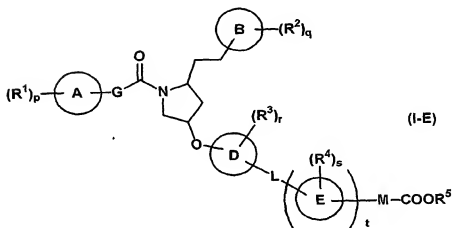
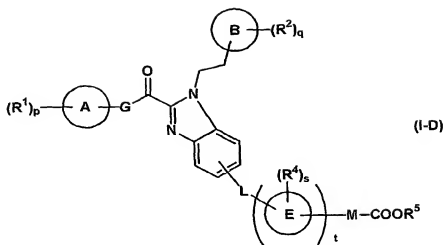
(すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

5 から選択される化合物等である。

一般式 (I) 中、好ましくは、以下に示した一般式 (I-A)、(I-B)、  
(I-C)、(I-D) または (I-E) も好ましい。

すなわち、





- [各式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、それぞれ独立して、(1)C 1～8アルキル基、(2)C 2～8アルケニル基、(3)C 2～8アルキニル基、(4)ハロゲン原子、(5)トリハロメチル基、(6)ニトロ基、(7)シアノ基、(8)Cyc 1基、(9)–OR<sup>6</sup>、(10)–SR<sup>7</sup>、(11)–NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、(12)–CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、(13)–NR<sup>12</sup>COR<sup>13</sup>、(14)–SO<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>、(15)–NR<sup>16</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>、(16)–SO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>、(17)–COR<sup>19</sup>、(18)–COOR<sup>20</sup>、または(19)–OR<sup>6</sup>、–SR<sup>7</sup>、–NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>またはCyc 1によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし、
- 10  $R^6$ は、(1)水素原子、(2)C 1～8アルキル基、(3)C 2～8アルケニル基、(4)

- C 2～8アルキニル基、(5)C y c 1、(6)1～3個のハロゲン原子によって置換されたメチル基、または(7)C y c 1によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし、
- R<sup>7</sup>～R<sup>16</sup>およびR<sup>20</sup>は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C 1～8アルキル基、(3)C 2～8アルケニル基、(4)C 2～8アルキニル基、または(5)C y c 1を表わし、
- R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>およびR<sup>19</sup>は、それぞれ独立して、(1)C 1～8アルキル基、(2)C 2～8アルケニル基、(3)C 2～8アルキニル基、または(4)C y c 1を表わし、
- C y c 1は、C 3～10の単環または二環式炭素環または酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む3～10員の単環または二環式複素環を表わし、
- G、KおよびMは、それぞれ独立して、(1)結合手、(2)C 1～8アルキレン基、(3)C 2～8アルケニレン基、または(4)C 2～8アルキニレン基を表わし、
- Jは、窒素原子または炭素原子を表わし、
- Lは、結合手、酸素原子または硫黄原子を表わし、
- 環A、環Bおよび環Dは、それぞれ独立して、C 3～10の単環または二環式炭素環または酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む3～10員の単環または二環式複素環を表わし、
- 環Eは、C 3～7の単環式炭素環または酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む3～7員の単環式複素環を表わし、
- p、q、rおよびsは、それぞれ独立して、0または1～5の整数を表わし(ただし、pが2以上を表わすとき、複数のR<sup>1</sup>は各々同じでも異なってもよく、qが2以上を表わすとき、複数のR<sup>2</sup>は各々同じでも異なってもよく、rが2以上を表わすとき、複数のR<sup>3</sup>は各々同じでも異なってもよく、sが2以上を表わすとき、複数のR<sup>4</sup>は各々同じでも異なってもよい。)、

t は、0 または 1 を表わし、

R<sup>5</sup> は、(1)水素原子、(2)C 1～8 アルキル基、(3)C 2～8 アルケニル基、または(4)C 2～8 アルキニル基を表わす。]

から選択される化合物またはそれらの塩が好ましい。

- 5 一般式 (I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D) または (I-E) 中、C 1～8 アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびそれらの異性体である。

- 一般式 (I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D) または (I-E) 中、C 2～8 アルケニル基とは、二重結合を 1～4 個 (好ましくは 1～2  
10 個) 有してもよい C 2～8 アルキレン基を意味する。例えば、ビニル、プロベニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ヘキサトリエニル、ヘプタトリエニル、オクタトリエニル基およびこれらの異性体基等が挙げられる。

- 15 一般式 (I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D) または (I-E) 中、C 2～8 アルキニル基とは、三重結合を 1～4 個 (好ましくは 1～2 個) 有してもよい C 2～8 アルキレン基を意味する。例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ブタジイニル、ペンタジイニル、ヘキサジイニル、ヘプタジイニル、オクタジイニル、ヘキサトリイニル、ヘプタトリイニル、オクタトリイニル基およびこれらの異性体基等が挙げられる。

一般式 (I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D) または (I-E) 中、ハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素原子を意味する。

- 一般式 (I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D) または (I-E)  
25 中、トリハロメチル基とは、3 個のハロゲン原子で置換されたメチル基を意味し、例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、トリブロモメチル、トリヨードメチル基が挙げられる。

一般式 (I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D) または (I-E) 中、1～3個のハロゲン原子によって置換されたメチル基とは、例えば、フルオロメチル、クロロメチル、ブロモメチル、ヨードメチル基、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブロモメチル、ジヨードメチル基、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、トリブロモメチル、トリヨードメチル基が挙げられる。

一般式 (I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D) または (I-E) 中、C1～8アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン基およびそれらの異性体である。

一般式 (I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D) または (I-E) 中、C2～8アルケニレン基とは、二重結合を1～4個（好ましくは1～2個）有してもよいC2～8アルケニレン基を意味し、具体的にはエテニレン、プロペニレン、ブテニレン、プタジエニレン、ペンテニレン、ペンタジエニレン、ヘキセニレン、ヘキサジエニレン、ヘプテニレン、ヘプタジエニレン、オクテニレン、オクタジエニレン、ヘキサトリエニレン、ヘプタトリエニレン、オクタトリエニレン基およびそれらの異性体である。

一般式 (I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D) または (I-E) 中、C2～8アルキニレン基とは、三重結合を1～4個（好ましくは1～2個）有してもよいC2～8アルキニレン基を意味し、具体的にはエチニレン、プロピニレン、ブチニレン、プタジイニレン、ペンチニレン、ペンタジイニレン、ヘキシニレン、ヘキサジイニレン、ヘプチニレン、ヘプタジイニレン、オクチニレン、オクタジイニレン、ヘキサトリイニレン、ヘプタトリイニレン、オクタトリイニレン基およびそれらの異性体である。

一般式 (I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D) または (I-E) で用いるC3～10の単環または二環式炭素環には、C3～10の単環または二環式不飽和炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環が含ま



れる。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン等が挙げられる。

- 一般式 (I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D) または (I-E)
- 10 で用いる酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される 1～5 個のヘテロ原子を含む 3～10 員の単環または二環式ヘテロ環には、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される 1～5 個のヘテロ原子を含む 3～10 員の単環または二環式不飽和ヘテロ環、その一部または全部が飽和されているヘテロ環が含まれる。酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される 1～5 個のヘテロ原子を含む、3～10 員の単環または二環式不飽和ヘテロ環としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ビリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾ

- トリアゾール環等が挙げられる。酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～10員の単環または二環式ヘテロ環としては、例えば、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、
- 5 トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テ
- 10 ラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチ
- 15 オピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチ
- 20 アゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、
- 25 テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロロチアジン、テトラヒドロロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロ

- チアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリ、イソインドリ、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、
- 5 ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、
- 10 ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、
- 15 ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジオキサラン、ジオキサ、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサ
- 20 サン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。
- 一般式 (I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D) または (I-E) で用いる C3~7 の単環式炭素環には、C3~7 の単環式不飽和炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環が含まれる。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、
- 25 シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、ベンゼン等が挙げられる。
- 一般式 (I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D) または (I-E)

で用いる酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む3～7員の単環式ヘテロ環には、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む3～7員の単環式不飽和ヘテロ環、その一部または全部が飽和されているヘテロ環が含まれる。

5 まれる。

- 酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～7員の単環式不飽和ヘテロ環としては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン環等が挙げられる。
- 酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～7員の単環式ヘテロ環としては、例えば、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、
- 20 ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、
- 25 テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒド

ロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサ  
ゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキ  
サゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒド  
ロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチ  
5 アゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフ  
ラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロ  
オキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒ  
ドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、  
ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピ  
10 ン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒド  
ロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾ  
ール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒ  
ドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テト  
ラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テ  
15 トラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオ  
モルホリン、オキサチアン、ジオキサラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチ  
アン環等が挙げられる。

一般式（I-A）、（I-B）、（I-C）、（I-D）または（I-E）  
中、R<sup>1</sup>として好ましくは、例えば、C1～8アルキル基、ハロゲン原子、トリ  
20 リハロメチル基、ニトロ基、-OR<sup>6</sup>、-SR<sup>7</sup>、-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>等であり、より  
好ましくは、例えば、メチル、フッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル  
基、ニトロ基、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、水酸基、メチル  
チオ、ジメチルアミノ等であり、特に好ましくは、例えば、メチル、フッ素  
原子、塩素原子、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、水酸基等であ  
25 る。

一般式（I-A）、（I-B）、（I-C）、（I-D）または（I-E）  
中、環Aとして好ましくは、例えば、C3～7の単環式炭素環または酸素原

- 子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む3～7員の単環式複素環等であり、より好ましくは、例えば、C5～6の単環式炭素環または酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～6員の単環式複素環等であり、特に好ましくは、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、ベンゼン、ピロール、イミダゾール、ピリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン環等である。
- 5 環AはC5～6の単環式芳香族炭素環または酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～6員の単環式芳香族複素環も好ましい。最も好ましくは、例えば、ベンゼン、ピロール、イミダゾール、ピリジン環等である。
- 10

一般式 (I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D) または (I-E) 中、Gとして好ましくは、例えば、結合手またはC1～8アルキレン基等であり、より好ましくは、例えば、結合手またはC1～4アルキレン基等であり、特に好ましくは、例えば、結合手、メチレンまたはエチレン基等である。

- 15 一般式 (I-A) 中、Jとして好ましくは、例えば、窒素原子または炭素原子であり、より好ましくは、例えば、窒素原子等である。

- 一般式 (I-A) または (I-B) 中、Kとして好ましくは、例えば、結合手、C1～8アルキレンまたはC2～8アルケニレン基等であり、より好ましくは、例えば、C1～6アルキレンまたはC2～6アルケニレン基等であり、特に好ましくは、例えば、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、プロペニレン、ブテニレン、ブタジエニレン、ペンテニレン基等である。
- 20

- 一般式 (I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D) または (I-E) 中、環Bとして好ましくは、例えば、C3～7の単環式炭素環または酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む3～7員の単環式複素環等であり、より好ましくは、例えば、C5～6の単環式炭素環または酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択さ
- 25

れる1～5個のヘテロ原子を含む5～6員の単環式複素環等であり、特に好ましくは、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、ベンゼン、ピロール、イミダゾール、ピリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン等環である。

- 環BはC5～6の単環式芳香族炭素環または酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～6員の単環式芳香族複素環も好ましい。最も好ましくは、例えば、ベンゼン、ピロール、イミダゾール、ピリジン、チオフェン環等である。

- 一般式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)または(I-E)中、R<sup>2</sup>として好ましくは、例えば、C1～8アルキル基、ハロゲン原子、トリハロメチル基、ニトロ基、-OR<sup>6</sup>、-SR<sup>7</sup>、-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>等であり、より好ましくは、例えば、メチル、フッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、メトキシ、エトキシ、水酸基、メチルチオ、ジメチルアミノ等であり、特に好ましくは、例えば、メチル、フッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、メトキシ、エトキシ、水酸基等である。

- 一般式(I-A)、(I-B)または(I-E)中、環Dとして好ましくは、例えば、C3～10の単環または二環式炭素環または酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む3～10員の単環または二環式複素環等であり、より好ましくは、例えば、C3～10の単環または二環式芳香族炭素環または酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む3～10員の単環または二環式芳香族複素環等であり、特に好ましくは、例えば、ベンゼン、ピロール、イミダゾール、ピリジン、インドール環等である。

- 一般式(I-A)、(I-B)または(I-E)中、R<sup>3</sup>として好ましくは、例えば、C1～8アルキル基、ハロゲン原子、トリハロメチル基、ニトロ基、-OR<sup>6</sup>、-SR<sup>7</sup>、-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>等であり、より好ましくは、例えば、メチル、フッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、メトキシ、エトキシ、水酸基、メチルチオ、ジメチルアミノ等であり、特に好ましくは、例

えば、メチル、フッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、メトキシ基等である。

- 一般式 (I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D) または (I-E) 中、Lとして好ましくは、例えば、結合手、酸素原子または硫黄原子等であり、より好ましくは、例えば、結合手または酸素原子等である。

- 一般式 (I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D) または (I-E) 中、環Eとして好ましくは、例えば、C 3～7の単環式炭素環または酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む3～7員の単環式複素環等であり、より好ましくは、例えば、C 5～6の単環式芳香族炭素環または酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～6員の単環式芳香族複素環等であり、特に好ましくは、例えば、ベンゼン、ピロール、イミダゾール、ピリジン環等である。

- 一般式 (I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D) または (I-E) 中、R<sup>4</sup>として好ましくは、例えば、C 1～8アルキル基、ハロゲン原子、トリハロメチル基、ニトロ基、-OR<sup>6</sup>、-SR<sup>7</sup>、-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>等であり、より好ましくは、例えば、メチル、フッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、メトキシ、エトキシ、水酸基、メチルチオ、ジメチルアミノ等であり、特に好ましくは、例えば、メチル、フッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、メトキシ、エトキシ、水酸基等である。

- 一般式 (I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D) または (I-E) 中、Mとして好ましくは、例えば、結合手またはC 1～8アルキレン基等であり、より好ましくは、例えば、結合手またはC 1～4アルキレン基等であり、特に好ましくは、例えば、結合手、メチレン、エチレン、プロピレン基等である。

一般式 (I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D) または (I-E) 中、R<sup>5</sup>として好ましくは、例えば、水素原子またはC 1～8アルキル基等



あり、より好ましくは、例えば、水素原子またはC 1～4アルキル基等であり、特に好ましくは、例えば、水素原子、メチルまたはエチル基等である。

- 一般式 (I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D) または (I-E) 中、p として好ましくは、例えば、0 または 1～5 の整数等であり、より好ましくは、例えば、0 または 1～3 の整数等である。

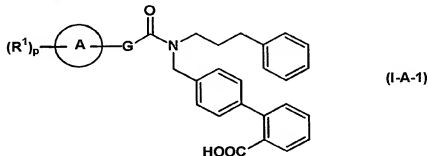
一般式 (I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D) または (I-E) 中、q として好ましくは、例えば、0 または 1～3 の整数等であり、より好ましくは、例えば、0 または 1 の整数等である。

- 一般式 (I-A) または (I-B) 中、r として好ましくは、例えば、0 または 1～3 の整数等であり、より好ましくは、例えば、0 または 1 の整数等である。

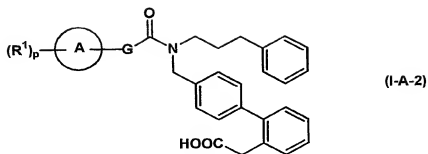
- 一般式 (I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D) または (I-E) 中、s として好ましくは、例えば、0 または 1～5 の整数等であり、より好ましくは、例えば、0 または 1～3 の整数等である。

- 一般式 (I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D) または (I-E) 中、t として好ましくは、例えば、0 または 1 の整数等である。

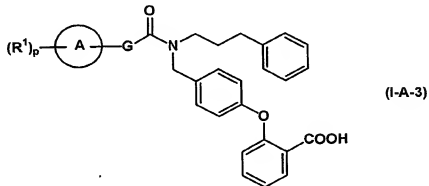
一般式 (I-A) で示される化合物のうち、より好ましい化合物としては、例えば、一般式 (I-A-1)



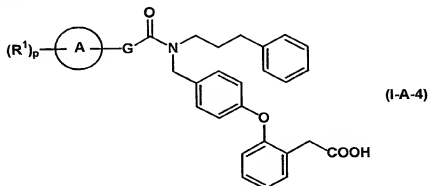
- (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-A-2)



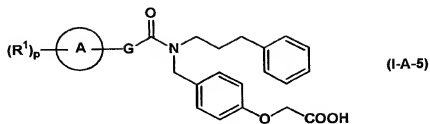
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-A-3)



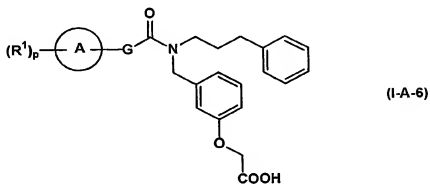
5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-A-4)



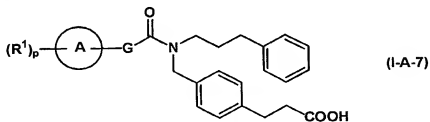
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-A-5)



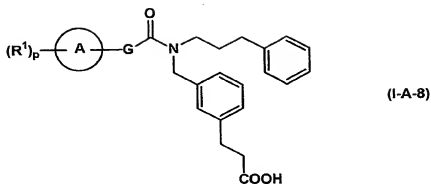
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-A-6)



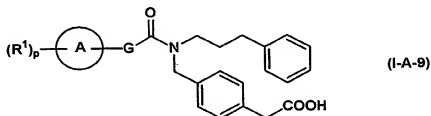
- 5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-A-7)



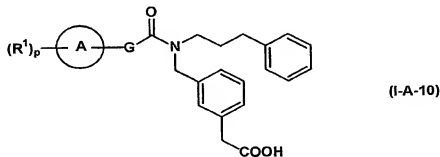
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-A-8)



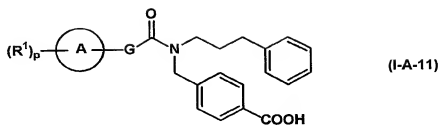
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-A-9)



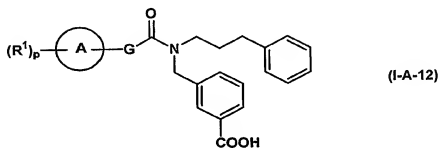
5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-A-10)



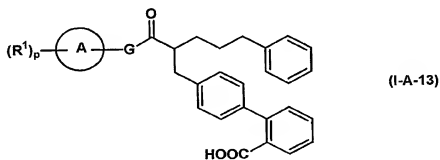
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-A-11)



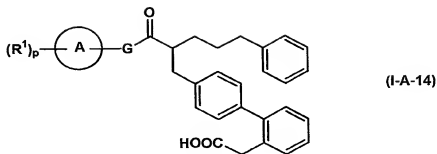
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-A-12)



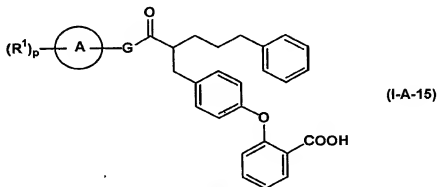
5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-A-13)



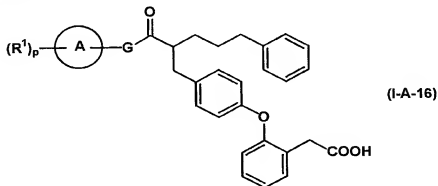
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-A-14)



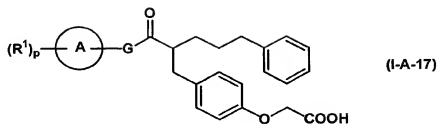
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-A-15)



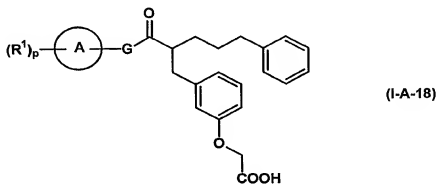
5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-A-16)



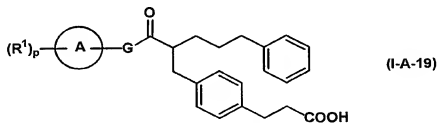
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-A-17)



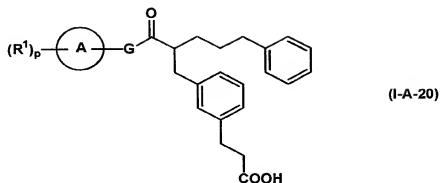
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-A-18)



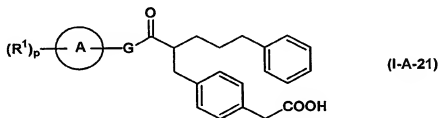
5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-A-19)



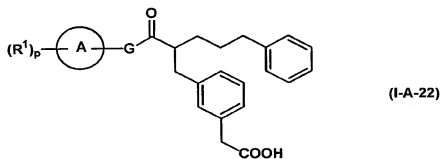
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-A-20)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-A-21)

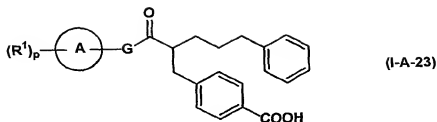


- 5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-A-22)

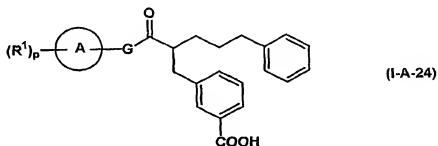


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-A-23)





(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-A-24)



- 5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
またはそれらの塩等が挙げられる。

本発明の具体的に好ましい化合物としては、例えば、実施例に記載した化合物またはそれらの塩等が挙げられる。

- また、本発明においては、好ましい基、好ましい環として上に列挙した意  
10 味の組合せを含む一般式 (I) の化合物が好ましい。

- 本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。  
例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキ  
ルチオ基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基等には直鎖のもの  
のおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における  
15 異性体 (E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体 (R、  
S 体、 $\alpha$ 、 $\beta$  配置、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する  
光学活性体 (D、L、d、l 体)、クロマトグラフ分離による極性体 (高極  
性体、低極性体)、平衡化合物、回轉異性体、これらの任意の割合の混合物、

ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

一般式 (I) で示される化合物の塩には薬理学的に許容されるものすべてが含まれる。薬理学的に許容される塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩として、例えば、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム、リチウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩（テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等）、有機アミン（トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩、  
5 酸付加物塩〔無機酸塩（塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等）、有機酸塩（酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエン  
15 スルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等）等〕が挙げられる。本発明化合物の塩には、溶媒和物、または上記本発明化合物のアルカリ（土類）金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩の溶媒和物も含まれる。溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば、水、アルコール系溶媒（エタノール  
20 等）等の溶媒和物が挙げられる。本発明化合物は、公知の方法で薬理学的に許容される塩に変換される。

さらに塩には、四級アンモニウム塩も含まれる。四級アンモニウム塩とは、一般式 (I) で示される化合物の窒素原子が、R<sup>0</sup>基によって四級化されたものを表す。

25 R<sup>0</sup>基は、C1～8アルキル基、フェニル基によって置換されたC1～8アルキル基を表す。

本発明化合物は任意の方法でN-オキシドにすることができる。N-オキ

シドとは、一般式 (I) で示される化合物の窒素原子が、酸化されたものを表わす。

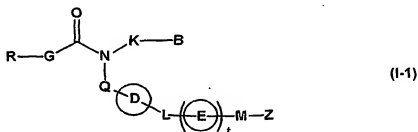
- また、一般式 (I) のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により一般式 (I) に変換する化合物をいう。一般式 (I) のプロドラッグとしては、一般式 (I) がアミノ基を有する場合、該アミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物 (例えば、一般式 (I) のアミノ基がエココサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等) ; 一般式 (I) が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物 (例えば、一般式 (I) の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等) ; 一般式 (I) がカルボキシ基を有する場合該カルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物 (例えば、一般式 (I) のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等) ; 等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって製造することができる。また、一般式 (I) のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。一般式 (I) のプロドラッグは廣川書店 1990 年刊「医薬の開発」第 7 巻分子設計 163 ページから 198 ページに記載されているような、生理的条件下一般式 (I) に変化するものであってよい。また、一般式 (I) で示される化合物は、同位元素 (例えば、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{125}\text{I}$  等) 等で標識されて

いてもよい。

[本発明化合物の製造方法]

- 一般式 (I) で示される本発明化合物は、自体公知の方法、例えば、以下に示す方法、これらに準ずる方法または実施例に示す方法によって製造することができる。なお、以下の各製造方法において、原料化合物は塩として用いてもよい。このような塩としては、前記した一般式 (I) の塩として記載したものを用いられる。

一般式 (I) で示される化合物のうち、T がカルボニル基、J が窒素原子を表わす化合物、すなわち、一般式 (I-1)



10

[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

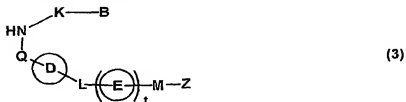
で示される化合物は、以下の方法によって製造することができる。

一般式 (I-1) で示される化合物は、一般式 (2)



- 15 [式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物と一般式 (3)



[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物をアミド化反応に付すことにより製造することができる。

アミド化反応は公知であり、例えば、

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- 5 (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- (1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等単独、
- 10 あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒）中または無溶媒で、酸ハライド化剤（オキザリルクロリド、チオニルクロリド、オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リン等）と $-20^{\circ}\text{C}$ ～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基（ピリジン、トリエチルアミン、N、N-ジメチルアニリン、N、N-ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下または非存在下、アミンと有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等単独、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒）中、 $-20\sim 40^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させることにより行なわれる。また、得られた酸ハライドを有機溶媒（1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等単独、あるいはそれら
- 20 のうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒）中、アルカリ水溶液（炭酸水素ナトリウム水溶液または水酸化ナトリウム溶液等）を用いて、アミンと $-20\sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なうこともできる。

- (2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等単独
- 25 で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒）中または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、N、N-ジメチルアニリン、N、N-ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）

の存在下、酸ハライド（ピバロイルクロリド、トシルクロリド、メシルクロリド等）、または酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、 $-20 \sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒）中、アミンと $-20 \sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

（３）縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、 $N$ 、 $N$ -ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒）中、または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、 $N$ 、 $N$ -ジメチルアニリン、 $N$ 、 $N$ -ジメチルアミノピリジン等）の存在下または非存在下、縮合剤（１，３-ジシクロヘキシルカルボジイミド（ $\text{DCC}$ ）、１-エチル-３-[３-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド（ $\text{EDC}$ ）、１，１'-カルボニルジイミダゾール（ $\text{CDI}$ ）、２-クロロ-１-メチルピリジニウムヨウ素、１-プロピルホスホン酸環状無水物（1-propanephosphonic acid cyclic anhydride、 $\text{PPA}$ ）、ポリマーサポートカルボジイミド等）を用い、１-ヒドロキシベンズトリアゾール（ $\text{HOBt}$ ）を用いるか用いないかで、 $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

これら（１）、（２）および（３）の反応は、いずれも不活性ガス（アルゴン、窒素等）雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

上記以外にも、例えば、「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John, Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法によってもアミド化反応を行なうことができる。

一般式（ $\text{I}-1$ ）中の少なくとも１つの基が、カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有する基を表わす化合物は、各基が保護基に

よって保護された化合物を脱保護反応に付すことによって製造することができる。

カルボキシ基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、  
t-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル (Bn) 基、フェナシル基等

5 が挙げられる。

水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル (MOM) 基、1-エトキシエチル (EE) 基、メトキシエトキシメチル (MEM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、トリメチルシリル (TMS) 基、トリエチルシリル (TES) 基、t-ブチルジメチルシリル (TBDMS) 基、t-ブチルジフェニルシリル (TBDPS) 基、アセチル (Ac) 基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル (Bn) 基、p-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル (Troc) 基等が挙げられる。

アミノ基の保護基としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、1-メチル-1-(4-ピフェニル) エトキシカルボニル (Bpoc) 基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル (Bn) 基、p-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル (BOM) 基、2-(トリメチルシリル) エトキシメチル (SEM) 基等が挙げられる。

20 チオール基の保護基としては、例えば、ベンジル基、メトキシベンジル基、メトキシメチル (MOM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、ジフェニルメチル基、アセチル (Ac) 基が挙げられる。

カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基としては、  
上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されな  
25 い。例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc, 1999) に記載されたものが用いられる。

カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基の脱保護反

応はよく知られており、例えば、

- (1) アルカリ加水分解、
- (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- 5 (4) シリル基の脱保護反応、
- (5) 金属を用いた脱保護反応、
- (6) 有機金属を用いた脱保護反応等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- (1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～4.0℃の温度で行なわれる。
- 10 (2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、1, 4-ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等）、
- 20 または無機酸（塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素／酢酸等）中、0～100℃の温度で行なわれる。

- (3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン、
- 25 トルエン等）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（アセトニトリル等）、アミド系（N, N-ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（パラジウ



ムー炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、 $0 \sim 200^{\circ}\text{C}$ の温度で行なわれる。

- 5 (4) シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和し得る有機溶媒（テトラヒドロフラン、アセトニトリル等単独、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒）中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、 $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ の温度で行なわれる。

- 10 (5) 金属を用いる脱保護反応は、例えば、酸性溶媒（酢酸、 $\text{pH} 4.2 \sim 7.2$ の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液）中、粉末亜鉛の存在下、超音波をかけるかまたは超音波をかけないで、 $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ の温度で行なわれる。

- 15 (6) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、 $\text{N}$ 、 $\text{N}$ -ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、 $1$ 、 $4$ -ジオキサン、エタノール等）、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬（水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等）、有機酸（酢酸、ギ酸、 $2$ -エチルヘキサン酸等）および／または有機酸塩（ $2$ -エチルヘキサン酸ナトリウム、 $2$ -エチルヘキサン酸カリウム等）の存在下、ホスフィン系試薬（トリフェニルホスフィン等）の存在下または非存在下、金属錯体（テトラキス  
20 トリフェニルホスフィンパラジウム（ $0$ ）、二塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ $\text{II}$ ）、酢酸パラジウム（ $\text{II}$ ）、塩化トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（ $\text{I}$ ）等）を用いて、 $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ の温度で行なわれる。

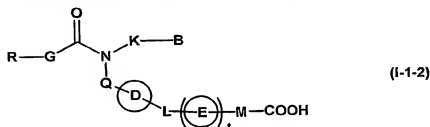
- また、上記以外にも、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc, 1999) に記載された方法によって、脱保護反応  
25 を行なうことができる。

当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い

分けることにより、目的とする本発明化合物を容易に製造することができる。

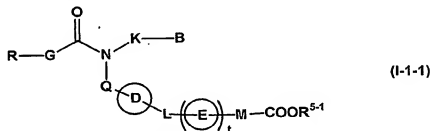
さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の非毒性塩に変換する操作を行なってもよい。

- 一般式 (I-1) で示される化合物のうち、Zは $\text{—COOR}^5$ を表わし、かつ $\text{R}^5$ が水素原子を表わす化合物、すなわち、一般式 (I-1-2)



[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物は、Zが $\text{—COOR}^5$ を表わし、 $\text{R}^5$ が水素原子を表わさない化合物、すなわち、一般式 (I-1-1)



10

[式中、 $\text{R}^{5-1}$ は $\text{R}^5$ と同じ意味を表わす。ただし、水素原子は表わさないものとし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。]

- で示された化合物をカルボキシル基の保護基の脱保護反応に付し、さらに必要に応じてその他の保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

15

カルボキシル基の保護基としては、例えば、メチル基、エチル基、アリル基、*t*-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル (Bn) 基、フェニシル基、*p*-メトキシベンジル基、トリチル基、2-クロロトリチル基またはそ

これらの構造が結合した固相担体等が挙げられる。

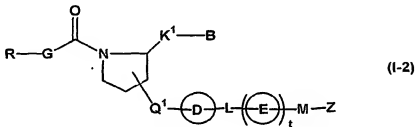
カルボキシ基の保護基の脱保護反応はよく知られており、例えば、

- (1) アルカリ加水分解、
- (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- 5 (3) 加水素分解による脱保護反応、
- (4) 金属を用いた脱保護反応、
- (5) 有機金属を用いた脱保護反応等が挙げられる。

これらは、前記した方法により行なわれる。

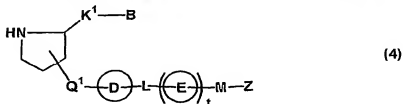
保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

- 10 一般式 (I) で示される化合物のうち、Tがカルボニル基、Jが窒素原子を表わし、Qの一部がKと一緒に五員環を形成する化合物、すなわち、一般式 (I-2)



- 15 [式中、K<sup>1</sup>は、Kと同じ意味を表わす。ただし、主鎖の原子数1～7個のスペーサーを表わすものとし、Q<sup>1</sup>は、Qと同じ意味を表わす。ただし、主鎖の原子数1～7個のスペーサーを表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物は、前記一般式 (2) で示される化合物と一般式 (4)

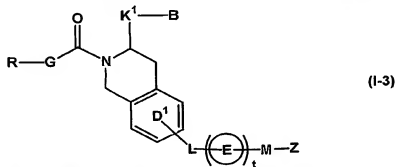


[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

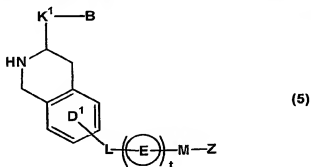
で示される化合物をアミド化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

- 5 アミド化反応および保護基の脱保護反応は、前記と同様の方法により行なうことができる。

一般式 (I) で示される化合物のうち、Tがカルボニル基、Jが窒素原子、Qがメチレン基を表わし、かつ、Kの一部が環Dの置換基と一緒にってテトラヒドロイソキノリン環を形成する化合物、すなわち、一般式 (I-3)



- 10 [式中、環D¹は環Dと同じ意味を表わす。ただし、置換基を有していてもよいベンゼン環を表わすものとし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。]  
で示される化合物は、前記一般式 (2) で示される化合物と一般式 (5)



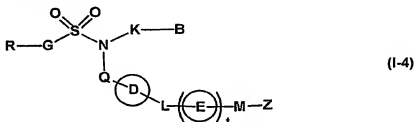
[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

- 15 で示される化合物をアミド化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保

護反応に付すことにより製造することができる。

アミド化反応および保護基の脱保護反応は、前記と同様の方法により行なうことができる。

- 一般式 (I) で示される化合物のうち、T がスルホニル基、J が窒素原子  
5 を表す化合物、すなわち、一般式 (I-4)



[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物は、一般式 (6)



- 10 [式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物と前記一般式 (3) で示される化合物をスルホンアミド化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

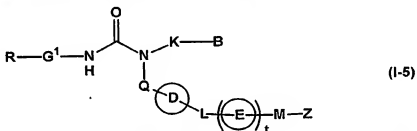
- スルホンアミド化反応は公知であり、例えば、スルホニルクロリドを塩基  
15 (ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等) の存在下または非存在下、アミンと有機溶媒 (クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒) 中、0~40℃の温度で反応させることにより行なわれる。また、スルホニルクロリドを有機溶媒 (1, 4-ジオキサン、テ  
20 トラヒドロフラン等単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合

からなる混合溶媒)中、アルカリ水溶液(炭酸水素ナトリウム水溶液または水酸化ナトリウム溶液等)を用いて、アミンと0~40℃で反応させることにより行なうこともできる。さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。また上記以外にも、例えば、

- 5 「Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法を用いることによってもスルホンアミド化を行なうことができる。

保護基の脱保護反応は、前記と同様の方法により行なうことができる。

- 10 一般式(I)で示される化合物のうち、Gが窒素原子、Tがカルボニル基、Jが窒素原子を表わす化合物、すなわち、一般式(I-5)



- 15 [式中、G<sup>1</sup>はGと同じ意味を表わす。ただし、結合手または主鎖の原子数1~7個のスペーサーを表わすものとし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物は、一般式(7)



[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

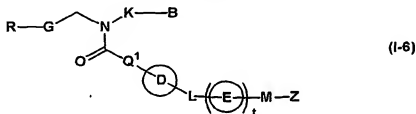
- 20 で示される化合物と前記一般式(3)で示される化合物をウレア形成反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

ウレア形成反応は公知であり、例えば、イソシアナート誘導体を塩基(ピ

リジン、トリエチルアミン、N、N-ジメチルアニリン、N、N-ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下または非存在下、アミンと有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、トルエン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒)中、0~130℃の温度で反応させることにより行なわれる。さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

10 一般式 (I) で示される化合物のうち、T がメチレン基、J が窒素原子、Q がカルボニルを含む基を表わす化合物（ただし、そのカルボニル基は J と結合するものとする）、すなわち、一般式 (I-6)



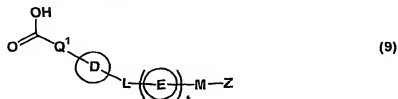
「式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。」

で示される化合物は、一般式(8)



[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物と一般式(9)

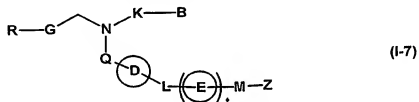


[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物をアミド化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

- 5 アミド化反応および保護基の脱保護反応は、前記と同様の方法により行なうことができる。

一般式 (I) で示される化合物のうち、T がメチレン基、J が窒素原子、を表わす化合物、すなわち、一般式 (I-7)



[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

- 10 で示される化合物は、一般式 (10)



[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

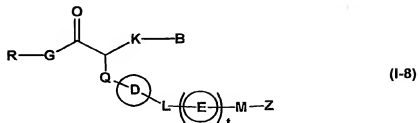
と前記一般式 (3) で示される化合物を、還元的アミノ化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

- 15 還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (N, N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン等単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒) 中、有機酸 (酢酸など) 存在下または非存在下あるいは、塩基 (トリエチルアミン、炭酸水素ナトリウムなど) 存在下または非存在下、還元剤 (トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素テトラブチルアンモニウム等) を用いて、0~100℃の温度で反応させることにより行なわれる。さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。



一般式 (I) で示される化合物のうち、T がカルボニル基、J が炭素原子を表わす化合物、すなわち、一般式 (I-8)



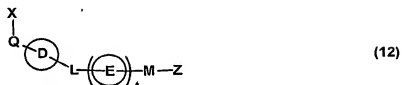
[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

- 5 で示される化合物は、一般式 (11)



[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物と一般式 (12)



- 10 [式中、Xは脱離基(脱離基とは、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基(OMs基)、p-トルエンスルホニルオキシ基(OTs基)、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基(OTf基)等を意味する。)を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に

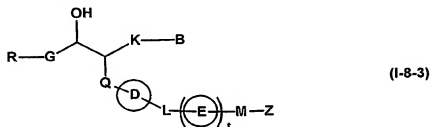
- 15 付すことにより製造することができる。

この反応は公知であり、例えば、有機溶媒(テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒)中、塩基(リチウム

ジイソプロピルアミン（必要に応じてアミン（N, N, N', N'', N'''-ペンタメチルジエチレントリアミン、N, N, N', N'''-テトラメチルエチレンジアミン等）存在下で行なわれる。）炭酸カリウム、炭酸セシウム等）存在下、  
-78～40℃で反応させることにより行なわれる。

- 5 保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

一般式（I）で示される化合物のうち、Tが-CHOH-, Jが炭素原子を表わす化合物、すなわち、一般式（I-8-3）



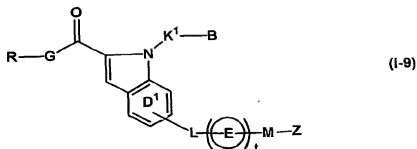
[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

- 10 で示される化合物は、前記した一般式（I-8）で示された化合物のカルボニル基を還元反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

- カルボニル基の還元反応は公知であり、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、あるいはそれらの混合溶媒等）中、還元剤（水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素テトラブチルアンモニウム等）を用いて、0  
15 ～100℃の温度で反応させることにより行なわれる。

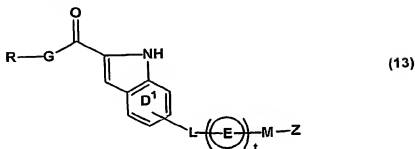
保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

- 一般式（I）で示される化合物のうち、Tがカルボニル基、Jが炭素原子、  
20 Qが炭素原子を表わし、かつ環DがKと一緒にインドル環を形成する化合物、すなわち、一般式（I-9）



[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物は、一般式 (13)



5 [式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物と一般式 (14)



10 [式中、Xは脱離基(脱離基とは、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基(OMs基)、p-トルエンスルホニルオキシ基(OTs基)、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基(OTf基)等を意味する。)を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。]

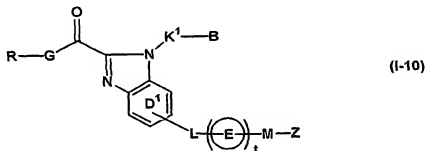
で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

15 この反応は公知であり、例えば、有機溶媒(テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、N、N-ジメチルホルムアミド等単独、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒)中、塩基(リチウムジイソブ

ロビルアミン（必要に応じてアミン（N, N, N', N'', N'''-ペンタメチルジエチレントリアミン、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン等）存在下で行なわれる。）水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等）存在下、 $-78 \sim 40^\circ\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

- 5 保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

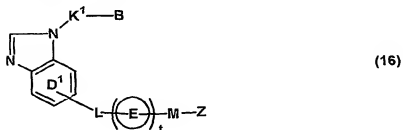
一般式（I）で示される化合物のうち、Tがカルボニル基、Jが炭素原子、Qが窒素原子を表わし、かつ環DがKと一緒にベンズイミダゾール環を形成する化合物、すなわち、一般式（I-10）



- 10 [式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]  
で示される化合物は、一般式（15）



- [式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]  
で示される化合物と一般式（16）



15

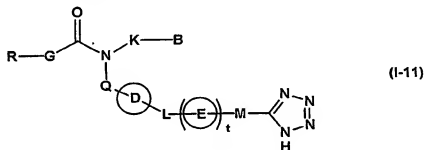
[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

- この反応は公知であり、例えば、有機溶媒（テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒）中、塩基（リチウムジイソプロピルアミン（必要に応じてアミン（N, N, N', N'', N'''-ペンタメチルジエチレントリアミン、N, N, N', N''-テトラメチルエチレンジアミン等）存在下で行なわれる。）n-ブチルリチウム等）存在下、 $-78 \sim 40^\circ\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

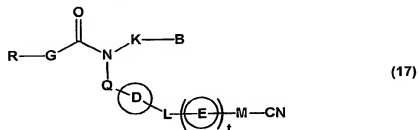
保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

一般式（I）で示される化合物のうち、Zがテトラゾール基を表わす化合物、すなわち、一般式（I-11）



- （すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）

で示される化合物は、一般式（I 7）



で示される化合物とアジド化合物とを反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

- この反応は公知であり、例えば、水あるいは有機溶媒（ベンゼン、トルエン、キシレン、N，N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1，4-ジオキサン、イソプロパノール等）単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒中、添加剤（例えば、臭化亜鉛、塩化リチウム、塩化アンモニウム、酢酸、トリフルオロ酢酸、トリエチルアミン、ピリジン等）存在下または非存在下、アジド化合物（例えば、アジ化ナトリウム、アジ化リチウム、トリメチルシリルアジド、トリメチルスズアジド、トリブチルスズアジド等）と、20～150℃で反応させることにより行なわれる。
- 5 4-ジオキサン、イソプロパノール等）単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒中、添加剤（例えば、臭化亜鉛、塩化リチウム、塩化アンモニウム、酢酸、トリフルオロ酢酸、トリエチルアミン、ピリジン等）存在下または非存在下、アジド化合物（例えば、アジ化ナトリウム、アジ化リチウム、トリメチルシリルアジド、トリメチルスズアジド、トリブチルスズアジド等）と、20～150℃で反応させることにより行なわれる。

- 出発原料または試薬として用いる一般式（2）～（17）で示される化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法、例えば、「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法を用いることにより容易に製造することができる。
- 15 C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法を用いることにより容易に製造することができる。

- 一般式（1）で示される本発明化合物のうち、上記に示した以外の化合物については、本明細書中に記載された実施例、あるいは公知の方法、例えば、「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法を組み合わせて用いることで製造することができる。
- 20 Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法を組み合わせて用いることで製造することができる。

- 本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。
- 25 ムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

## [毒性]

一般式 (I) で示される本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であることが確認された。

## 5 産業上の利用可能性

## [医薬品への適用]

一般式 (I) で示される本発明化合物は、LPA受容体に拮抗することにより、泌尿器系疾患、癌関連疾患、増殖性疾患、炎症・免疫系疾患、分泌障害による疾患、脳関連疾患、または慢性疾患などの予防および/または治療に有用であると考えられる。

- 泌尿器系疾患としては、例えば、前立腺肥大症または神経因性膀胱疾患があり、これらに伴う症状として排尿困難（排尿開始遅延、排尿時間延長、尿線細小、間欠排尿、二段排尿など）、頻尿、夜間頻尿、排尿痛などが知られている。同様の泌尿器症状は、脳血管障害、パーキンソン病、脳腫瘍、多発性硬化症、シャイードレーガー (Shy-Drager) 症、脊髄腫瘍、椎間板ヘルニア、脊椎管狭窄症、糖尿病などの疾患に起因する症状（排尿困難（排尿開始遅延、排尿時間延長、尿線細小、間欠排尿、二段排尿など）、頻尿、夜間頻尿、排尿痛など）としても認められる。また、これら以外の泌尿器疾患として、例えば、下部尿路症（例えば、下部尿路の閉塞疾患など）、下部尿路の炎症性疾患（感染など）、多尿などが含まれ、これらの疾患またはあ症状は該LPA受容体拮抗剤によって治癒されると考えられる。

- 癌関連疾患としては、例えば、固形腫瘍、固形腫瘍転移、血管線維腫、骨髄腫、多発性骨髄腫、カボジ肉腫、白血病などが挙げられる。固形腫瘍の中には、乳癌、肺癌、胃癌、食道癌、結腸直腸癌、肝臓癌、卵巣癌、卵胞膜細胞腫、男性胚腫、頸部癌、子宮内膜癌、前立腺癌、腎臓癌、皮膚癌、骨肉腫、膵臓癌、尿路癌、甲状腺癌、脳腫瘍などが挙げられる。また、癌の浸潤転移も該LPA受容体拮抗剤によって抑制されると考えられる。

増殖性疾患としては、例えば、異常な血管新生を伴う疾患（例えば、再狭窄、糖尿病性網膜症、血管新生性緑内障、後水晶体繊維増殖症、甲状腺過形成（バセドウ病を含む）、肺炎症、ネフローゼ症候群、および骨粗しょう症）、動脈閉塞症、肺線維症などが挙げられる。

- 5 炎症・免疫性疾患としては、例えば、乾癬、腎症（例えば、IgA腎症など）、その他の炎症・免疫異常による腎炎、肝炎、肺炎症などが挙げられる。

分泌障害による疾患としては、自律神経系異常による分泌障害等が挙げられ、自律神経系異常による分泌障害による疾患としては、例えば、シェーグレン（Sjogren）症候群などが挙げられる。

- 10 脳関連疾患としては、例えば、脳梗塞、脳溢血、脳あるいは末梢神経障害などが挙げられる。

慢性疾患としては、例えば、慢性喘息、糸球体腎炎、肥満、前立腺肥大症、動脈硬化の進行により起こる疾患、リウマチおよびアトピー性皮膚炎などが挙げられる。

- 15 一般式（I）で示される本発明化合物、それらのプロドラッグまたはそれらの非毒性塩は、

- 1）その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、  
2）その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、  
および／または

- 20 3）その化合物の副作用の軽減

のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

一般式（I）で示される本発明化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、  
25 同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、一般式（I）で示される本発明化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、一般式（I）で示される本発明化合物



を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なっている  
よい。

上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定  
されず、一般式（I）で示される本発明化合物の予防および／または治療効  
5 果を補完および／または増強する疾患であればよい。

例えば、一般式（I）で示される本発明化合物の泌尿器疾患に対する予防  
および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤として  
は、他の泌尿器疾患治療剤、例えば、他のLPA受容体拮抗剤、 $\alpha 1$ 遮断剤、  
抗コリン剤、5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害剤、および／または抗アンドロゲン剤  
10 等が挙げられる。ただし、抗コリン剤は前立腺肥大を伴わない場合にのみ用  
いられる。主として前立腺肥大を伴わない場合の頻尿、尿失禁の治療に用い  
られる。

例えば、一般式（I）で示される本発明化合物の癌疾患領域に対する予防  
および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤として  
15 は、例えば、他の癌疾患治療剤等が挙げられる。

例えば、一般式（I）で示される本発明化合物の慢性喘息に対する予防お  
よび／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、  
ステロイド剤、 $\beta_2$ アドレナリン受容体刺激薬、ロイコトリエン受容体拮抗剤、  
トロンボキサン合成酵素阻害剤、トロンボキサン $A_2$ 受容体拮抗剤、メディエ  
20 ーター遊離抑制薬、抗ヒスタミン剤、キサンチン誘導体、抗コリン薬、サイ  
トカイン阻害薬、プロスタグランジン類、フォルスコリン製剤、ホスホジエ  
ステラーゼ阻害剤、エラスターゼ阻害剤、メタロプロテインナーゼ阻害剤、去  
痰薬、抗生物質等が挙げられる。

例えば、一般式（I）で示される本発明化合物の前立腺肥大症に対する予  
25 防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤とし  
ては、抗アンドロゲン剤、 $\alpha 1$ 受容体遮断薬、5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害剤等  
が挙げられる。

例えば、一般式 (I) で示される本発明化合物の動脈硬化の進行によって起こる疾患に対する予防および/または治療効果の補完および/または増強のための他の薬剤としては、HMG-C o A還元酵素阻害剤、フィブラート系製剤、プロブコール製剤、陰イオン交換樹脂、EPA製剤、ニコチン酸製

- 5 剤、MTP (Microsomal Triglyceride Transfer Protein) 阻害剤、PPARアゴニスト製剤、その他の抗高コレステロール薬が挙げられる。

例えば、一般式 (I) で示される本発明化合物のリウマチに対する予防および/または治療効果の補完および/または増強のための他の薬剤としては、非ステロイド系抗炎症薬、疾患修飾性抗リウマチ剤 (遅効性抗リウマチ剤)、

- 10 ステロイド剤、免疫抑制剤、消炎酵素剤、軟骨保護剤、T細胞阻害剤、TNF $\alpha$ 阻害剤 (抗TNF $\alpha$ 抗体等の蛋白質製剤を含む)、プロスタグランジン合成酵素阻害剤、IL-6阻害剤 (抗IL-6受容体抗体等の蛋白質製剤を含む)、インターフェロン $\gamma$ 作動薬、IL-1阻害剤、プロスタグランジン類、ホスホジエステラーゼ阻害剤、メタロプロテイナーゼ等が挙げられる。

- 15 例えば、一般式 (I) で示される本発明化合物のアトピー性皮膚炎に対する予防および/または治療効果の補完および/または増強のための他の薬剤としては、例えば、ステロイド剤、非ステロイド系抗炎症薬、免疫抑制剤、プロスタグランジン類、抗アレルギー剤、メディエーター遊離抑制薬、抗ヒスタミン剤、フォルスコリン製剤、ホスホジエステラーゼ阻害剤、NF- $\kappa$ Bなどのデコイ製剤、カンナビノイド-2受容体刺激剤等が挙げられる。

他のLPA受容体拮抗剤としては、メチル3- ( { 4- [ 4- ( { [ 1- ( 2-クロロフェニル) エトキシ] カルボニル} アミノ) - 3-メチルー5-イソキサゾリル] ベンジル] スルファニル) プロパノエート等が挙げられる。

- 25  $\alpha$ 1遮断剤としては、塩酸テラゾシン、塩酸ブナゾシン、ウラビジル、塩酸タムスロシン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸プラゾシン、インドラミン、ナフトビジル、塩酸アルフゾシン、AIO-8507L等が挙げられる。

抗コリン剤としては、例えば、塩酸オキシブチニン、塩化ベタネコール、塩酸プロピペリン、臭化プロバンテリン、臭化メチルペナクチジウム、臭化ブチルスコプラミン、酒石酸トルテロジン、塩化トロスピウム、Z-338、UK-112166-04、KRP-197、グリフェナシン、YM-90

5 5等が挙げられる。

5  $\alpha$ -リグクターゼ阻害剤としては、例えば、フィナステリド、GI-98745等が挙げられる。

抗アンドロゲン薬としては、例えば、オキシメンドロン、酢酸オサテロン、ピカルタミド等が挙げられる。

- 10 他の癌疾患治療剤としては、例えば、アルキル化剤（塩酸ナイトロジェンマスタード-N-オキシド、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、チオテパ、カルボコン、ブスルファン等）、ニトロソウレア誘導体（塩酸ニムスチン、ラニムスチン等）、代謝拮抗剤（メトトレキサート、メルカプトプリン、6-メルカプトプリンボシド、フルオロウラシル、テガフルール、ユーエフティ、カルモフル、ドキシフルリジン、シタラビン、エノシタピン等）、抗ガン性抗生物質（アクチノマイシンD、マイトマイシンC、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、塩酸アクリルビシン、ネオカルチノスタチン、ピラルビシン、エビルビシン、イダルビシン、クロモマイシンA3、ブレオマイシン、硫酸ヘプロマイシン等）、植物性アルカロイド（硫酸プリンラスチン、硫酸ピンクリスチン、硫酸ビンデシン等）、ホルモン剤（リン酸エストラムスチンナトリウム、メピチオスタン、エピチオスタンオール、クエン酸タモキシフェン、リン酸ジェチルスチルベストロール、酢酸メドロキシプロゲステロン等）、免疫強化剤（レンチナン、ビンバニール、クレスチン、シゾフィラン、ウベニメクス、インターフェロン等）、その他（L-アスパラギナーゼ、塩酸プロカルバジン、塩酸ミトキサントロン、シスプラチン、カルボプラチン等）が挙げられる。
- 25

ステロイド剤としては、例えば、外用薬として、プロピオン酸クロベタゾン

- ール、酢酸ジフロラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジフルブレドナート、ブデソニド、吉草酸ジフルコルトロン、アムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、
- 5 吉草酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デブロドン、吉草酸酢酸ブレドニゾロン、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ビバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、ブレドニゾロン、プロ
- 10 ビオン酸ベクロメタゾン、フルドロキシコルチド等が挙げられる。
- 内服薬、注射剤としては、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、ブレドニゾロン、酢酸ブレドニゾロン、コハク酸ブレドニゾロンナトリウム、ブチル酢酸ブレドニゾロン、リン酸ブレドニゾロンナ
- 15 トリウム、酢酸ハロブレドン、メチルブレドニゾロン、酢酸メチルブレドニゾロン、コハク酸メチルブレドニゾロンナトリウム、トリアムシノロン、酢酸トリウムシノロン、トリウムシノロンアセトニド、デキサメサゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメタゾン、酢酸パラメサゾン、ベタメタゾン等が挙げられる。
- 20 吸入剤としては、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、フルニソリド、トリアムシノロン、ST-126P、シクレソニド、デキサメタゾンバロミチオネート、モメタゾンフランカルボネート、プラステロンスルホネート、デフラザコート、メチルブレドニゾロンスレプタネート、メチルブレドニゾロンナトリウムスクシネート等が挙げられ
- 25 る。

$\beta_2$ アドレナリン受容体刺激薬としては、例えば、臭化水素酸フェノテロール、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリン、フマル酸フォルモテロール、

- キシナホ酸サルメテロール、硫酸イソプロテレンール、硫酸オルシブレナリン、硫酸クロルブレナリン、エビネフリン、塩酸トリメトキノール、硫酸ヘキシブレナリンメシル、塩酸プロカテロール、塩酸ツロブテロール、ツロブテロール、塩酸ビルブテロール、塩酸クレンブテロール、塩酸マブテロール、
- 5 塩酸リトドリン、バンブテロール、塩酸ドベキサミン、酒石酸メルアドリン、AR-C 6 8 3 9 7、レボサルブタモール、R、R-フォルモテロール、KUR-1 2 4 6、KUL-7 2 1 1、AR-C 8 9 8 5 5、S-1 3 1 9等が挙げられる。

- ロイコトリエン受容体拮抗剤としては、例えば、ブランルカスト水和物、
- 10 モンテルカスト、ザフィルルカスト、セラトロダスト、MCC-8 4 7、KCA-7 5 7、CS-6 1 5、YM-1 5 8、L-7 4 0 5 1 5、CP-1 9 5 4 9 4、LM-1 4 8 4、RS-6 3 5、A-9 3 1 7 8、S-3 6 4 9 6、BIIL-2 8 4、ONO-4 0 5 7等が挙げられる。

- トロンボキサン合成酵素阻害剤としては、例えば、塩酸オザグレル、イミ
- 15 トロダストナトリウム等が挙げられる。

トロンボキサンA<sub>2</sub>受容体拮抗剤としては、例えば、セラトロダスト、ラマトロバン、ドミトロバンカルシウム水和物、KT-2-9 6 2等が挙げられる。

- メディエーター遊離抑制薬としては、例えば、トラニラスト、クロモグリ
- 20 ク酸ナトリウム、アンレキサノクス、レビリナスト、イブジラスト、ダザノラスト、ベミロラストカリウム等が挙げられる。

- 抗ヒスタミン剤としては、例えば、フマル酸ケトチフェン、メキタジン、塩酸アゼラスチン、オキサミド、テルフェナジン、フマル酸エメダスチン、塩酸エビナスチン、アステミゾール、エバスチン、塩酸セチリジン、ペボタ
- 25 スチン、フェキソフェナジン、ロラタジン、デスロラタジン、塩酸オロパタジン、TAK-4 2 7、ZCR-2 0 6 0、NIP-5 3 0、モメタゾンフロエート、ミゾラスチン、BP-2 9 4、アンドラスト、オーラノフィン、

アクリバスチン等が挙げられる。

キサンチン誘導体としては、例えば、アミノフィリン、テオフィリン、ドキシフィリン、シバムフィリン、ジプロフィリン等が挙げられる。

- 5 抗コリン剤としては、例えば、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化シメトロピウム、テミベリン、臭化チオトロピウム、レバトロペート (UK-112166) 等が挙げられる。

サイトカイン阻害薬としては、例えばトシル酸スプラタスト (商品名アイビーディ) 等が挙げられる。

- 10 プロスタグランジン類 (以下、PGと略記する。) としては、PG受容体アゴニスト、PG受容体アンタゴニスト等が挙げられる。

PG受容体としては、PGE受容体 (EP1、EP2、EP3、EP4)、PGD受容体 (DP、CRTH2)、PGF受容体 (FP)、PGI受容体 (IP)、TX受容体 (TP) 等が挙げられる。

- 15 ホスホジエステラーゼ阻害剤としては、例えば、PDE4阻害剤であるロリプラム、シロミラスト (商品名アリフロ)、Bay19-8004、NIK-616、ロフルミラスト (BY-217)、シバムフィリン (BRLE-61063)、アチソラム (CP-80633)、SCH-351591、YM-976、V-11294A、PD-168787、D-4396、IC-485等が挙げられる。

- 20 エラスターゼ阻害剤としては、ONO-5046、ONO-6818、MR-889、PBI-1101、EPI-HNE-4、R-665、ZD-0892、ZD-8321、GW-311616、AE-3763等が挙げられる。

- 25 去痰薬としては、例えば、アンモニアウイキョウ精、炭酸水素ナトリウム、塩酸ブロムヘキシシン、カルボシステイン、塩酸アンブロキシソール、塩酸プロキシソール徐放剤、メチルシステイン塩酸塩、アセチルシステイン、塩酸L-エチルシステイン、チロキサポール等が挙げられる。

HMG-C o A還元酵素阻害剤としては、シンバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトロバスタチン、ピタバスタチン、ロสบスタチンが挙げられる。

- ファイブラート系製剤としては、フェノフィブラート、クリノフィブラート、
- 5 クロフィブラート、クロフィブラートアルミニウム、シンフィブラート、ベザフィブラートが挙げられる。

プロブコール製剤としては、プロブコールが挙げられる。

ニコチン酸製剤としては、ニコチン酸トコフェロール、ニコモール、ニセリトールが挙げられる。

- 10 その他の抗高コレステロール薬としては、コレステラミン、ソイステロール、コレステミドが挙げられる。

- 非ステロイド系抗炎症薬としては、例えば、サザビリン、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート配合、ジフルニサル、インドメタシン、スプロフェン、ウフェナマート、ジメチルイソプロピルア
- 15 ズレン、プフェキサマク、フェルピナク、ジクロフェナク、トルメチンナトリウム、クリノリル、フェンブフェン、ナブメトン、プログルメタシン、インドメタシンファルネシル、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン、アンフェナクナトリウム、モフェゾラク、エトドラク、イブプロフェン、イブプロフェンピコノール、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルルビ
- 20 プロフェンアキセチル、ケトプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、チアプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、メフェナム酸アルミニウム、トルフェナム酸、フロクタフェニン、ケトフェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカ
- 25 ム、ナパゲルン軟膏、エビリゾール、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エモルファゾン、スルピリン、ミグレニン、サリドン、セデスG、アミピローN、ソルボン、ピリン系感冒薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシル酸

ジメトチアジン、シメトリド配合剤、非ピリン系感冒薬等が挙げられる。

疾患修飾性抗リウマチ剤（運動性抗リウマチ剤）としては、例えば、金チオグルコース、金チオリンゴ酸ナトリウム、オーラノフィン、アクタリット、D-ペニシラミン製剤、ロベンザリット二ナトリウム、プシラミン、ヒドロ

- 5 キシクロロキン、サラゾスルファピリジン等が挙げられる。

軟骨保護剤としては、例えば、ヒアルロン酸ナトリウム、グルコサミン、コンドロイチン硫酸、多硫酸グリコサミノグリカン等が挙げられる。

- プロスタグランジン合成酵素阻害剤としては、例えば、サラゾスルファピリジン、メサラジン、オサラジン、4-アミノサリチル酸、JTE-522、  
10 オーラノフィン、カルプロフェン、ジフェンピラミド、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、メロキシカム、オキサプロジン、パーサルミド、ピブロキセン、ピロキシカム、ピロキシカムベータデックス、ピロキシカムシンナメート、トロピンインドメタシネート、ザルトプロフェン、プラノプロ  
15 フェン等が挙げられる。

一般式（I）で示される本発明化合物と他の薬剤の重量比は特に限定されない。

他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせ投与してもよい。

- また、一般式（I）で示される本発明化合物の予防および／または治療効  
20 果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

- 一般式（I）で示される本発明化合物、または一般式（I）で示される本発明化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的  
25 または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、0.01mg から 1000mg、好ま



- しくは 0.1mg から 500mg、さらに好ましくは 0.1mg から 300mg の範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、0.01mg から 500mg、好ましくは 0.1mg から 100mg、さらに好ましくは 0.1mg から 50mg の範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日 1 時間から 24 時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

- 一般式 (I) で示される本発明化合物、または一般式 (I) で示される本発明化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服固形剤、内服液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。

- 経口投与のための内服固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

- このような内服固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（纖維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また 2 以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも含まれる。

経口投与のための内服液剤は、薬剤的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、

シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤

5 等を含有していてもよい。

非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、エアゾル剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により製造

10 される。

軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶解させて調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、ロウ類（ミツロウ、鯨ロウ、セレスン等）、界面活性剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（セタノール、ステアリアルアルコール、セトステアリアルアルコール等）、シリコン油

20 （ジメチルポリシロキサン等）、炭化水素類（親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類（エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等）、植物油（ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等）、動物油（ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等）、水、吸収促進剤、

25 かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着色剤等を含んでもよい。

- ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させて調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール（エタノール、イソプロピルアルコール等）、ゲル化剤（カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等）、中和剤（トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等）、界面活性剤（モノステアリン酸ポリエチレングリコール等）、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

- クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解または乳化させて調製される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール（プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール等）、高級アルコール（2-ヘキシルデカノール、セタノール等）、乳化剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

- 湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤（ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等）、湿潤剤（尿素、グリセリン、プロピレングリコール等）、充填剤（カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等）、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さら

に、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選  
5 ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または２種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール（エタノール、ポリ  
10 エチレングリコール等）、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの単独または２種以上に溶解、懸濁または乳化させて調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に  
15 亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば、米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶  
20 剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば、注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリ  
コール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およ  
びそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補  
25 助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート 80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば、凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の

注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のための点眼剤には、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、  
用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。

- これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、ひとつまたは  
5 それ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。点眼  
剤の溶剤としては、例えば、滅菌精製水、生理食塩水、その他の水性溶剤ま  
たは注射用非水性用剤（例えば、植物油等）等およびそれらの組み合わせが  
用いられる。点眼剤は、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、緩  
衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、界面活性化剤（ポリソル  
10 ベート 80（商品名）、ステアリン酸ポリオキシシル 40、ポリオキシエチレ  
ン硬化ヒマシ油等）、安定化剤（クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム  
等）、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）等などを必要に応じて  
適宜選択して含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか、無  
菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば、凍結乾燥品を製  
15 造し、その使用前に無菌化または無菌の滅菌精製水または他の溶剤に溶解し  
て使用することもできる。

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤又は吸  
入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水又は他の適当な媒体に溶解又  
は懸濁させて使用する形態であってもよい。

- 20 これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベ  
ン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張  
化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カリボキシビニルポリ  
マー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

- 25 吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合  
剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、  
防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に応

じて適宜選択して調製される。

吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

- 5 非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される舌下投与のための舌下剤、直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

- 一般式（I）で示される本発明化合物の局所投与としては、疾患の部位へ薬剤を局所的に供給できればよく、その投与方法に限定されない。例えば、  
10 筋肉内、皮下、臓器、関節部位などへの注射剤、埋め込み剤、顆粒剤、散剤等の固形製剤、軟膏剤等が挙げられる。

- 一般式（I）で示される本発明化合物の持続性製剤としては、疾患の部位で、薬剤を持続的に供給できればよく、その製剤に限定されない。例えば、徐放性注射剤（例えば、マイクロカプセル製剤、マイクロスフェア製剤、ナ  
15 ノスフェア製剤等）、埋め込み製剤（例えば、フィルム製剤等）等が挙げられる。

- 上記したマイクロカプセル製剤、マイクロスフェア製剤、ナノスフェア製剤とは、活性成分として一般式（I）で示される本発明化合物、または一般式（I）で示される本発明化合物と他の薬剤の併用剤を含有し、生体内分解  
20 性重合物との微粒子状の医薬組成物である。

- 本発明の生体内分解性重合物とは、脂肪酸エステル重合体またはその共重合体、ポリアクリル酸エステル類、ポリヒドロキシ酪酸類、ポリアルキレン  
オキサレート類、ポリオルソエステル、ポリカーボネートおよびポリアミノ  
酸類が挙げられ、これらは1種類またはそれ以上混合して使用することがで  
25 きる。脂肪酸エステル重合体またはその共重合体とは、ポリ乳酸、ポリグリ  
コール酸、ポリクエン酸、ポリリンゴ酸および乳酸-グリコール酸共重合体  
が挙げられ、これらは1種類またはそれ以上混合して使用することができる。

その他に、ポリ $\alpha$ -シアノアクリル酸エステル、ポリ $\beta$ -ヒドロキシ酪酸、ポリトリメチレンオキサート、ポリオルソエステル、ポリオルソカーボネート、ポリエチレンカーボネート、ポリ $\gamma$ -ベンジル-L-グルタミン酸およびポリ-L-アラニンの1種類またはそれ以上混合も使用することができる。

- 5 好ましくは、ポリ乳酸、ポリグルコール酸または乳酸-グリコール酸共重合体であり、より好ましくは、乳酸-グリコール酸共重合体である。

- 本発明に使用されるこれらの生体内分解性高分子重合物の平均分子量は約2,000ないし約800,000のものが好ましく、より好ましくは約5,000ないし約200,000である。例えば、ポリ乳酸において、その重量平均分子量は約5,000から約100,000のものが好ましい。さらに好ましくは約6,000から約50,000である。ポリ乳酸は、自体公知の製造方法に従って合成できる。乳酸-グリコール酸共重合物においては、その乳酸とグリコール酸との組成比は約10/0から約50/50 (W/W) が好ましく、特に約90/10から50/50 (W/W) が好ましい。乳酸-グリコール酸共重合物の重量平均分子量は約5,000から約100,000が好ましい。さらに好ましくは約10,000から80,000である。乳酸-グリコール酸共重合物は、自体公知の製造方法に従って合成できる。

- 本明細書中、重量平均分子量は、ゲルパーミエーションクロマトグラフィー (GPC) で測定したポリスチレン換算の分子量をいう。
- 20 前記した生体内分解性高分子重合物は、本発明の目的が達成される限り、一般式 (I) で示される本発明化合物の薬理活性の強さと、目的とする薬物放出によって変えることができ、例えば、当該生理活性物質に対して約0.2ないし10,000倍 (重量比) の量で用いられ、好ましくは約1ないし1,000倍 (重量比)、さらに好ましくは約1ないし100倍 (重量比) の量で用いるのがよい。

25 本発明化合物の命名について以下に示す。

本明細書中に用いた命名は、IUPACの規則に準じた方法または一般的

に IUPAC の規則の命名を発生させるコンピュータ化されたシステム、ACD/Name™ (バージョン 6.00、Advanced Chemistry Development Inc.社製) に基づいて行った。

5 発明を実施するための最良の形態

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所、TLC に示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表す。

- 10 NMR の箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

Mass の測定条件は、ESI (Pos., 20 V) で測定を行った。

HPLC の測定条件は、以下の条件で測定を行った。

使用したカラム: Xterra (登録商標) MS C<sub>18</sub>, 4.6×50mm I.D., 5μm, 100 Å、

- 15 使用した流速: 3.0 ml/min、

使用した溶媒:

A 液: 0.1% トリフルオロ酢酸水溶液、

B 液: 0.1% トリフルオロ酢酸-アセトニトリル溶液。

測定開始後 0.5 分間は A 液と B 液の混合比を 95/5 に固定した。その後

- 20 2.5 分間で A 液と B 液の混合比を 0/100 に直線的に変えた。その後 0.5 分間 A 液と B 液の混合比を 0/100 に固定した。その後 0.01 分間で A 液と B 液の混合比を 95/5 に直線的に変えた。

参考例 1

- 25 2- (4-ホルミルフェニル) 安息香酸メチルエステル

4-ホルミルフェニルボウ酸 (6.7 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液に、アルゴン雰囲気下、2-ブロモ安息香酸メチルエステル



- (6.5 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム [Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] (1.0 g)、リン酸三カリウム (2.3 g) を加えた。反応混合物を 75℃ で 5 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、濃縮した。残渣に 1 N 塩酸および酢酸エチルを加え、抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、
- 5 飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (4.1 g) を得た。
- TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;
- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 10.07 (s, 1H), 7.96-7.89 (m, 3H), 7.63-7.34 (m, 5H), 3.66 (s, 3H)。

## 参考例 2

- 2- (4- (3-フェニルプロピルアミノメチル) フェニル) 安息香酸メチル
- 15 ルエステル

- 参考例 1 で製造した化合物 (1.2 g) の酢酸 (4 ml) と N, N-ジメチルホルムアミド (3.6 ml) 溶液に 3-フェニルプロピルアミン (1 g)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1.6 g) を加えた。反応混合物を室温で 2.5 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸
- 20 エチルを加え、抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (1.8 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (ジクロロメタン: メタノール = 9 : 1) 。

## 実施例 1

- 2- (4- (N- (3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸メチルエステ

ル

- 3, 4, 5-トリメトキシ安息香酸 (368 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に参考例2で製造した化合物 (416 mg)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ) プロピル] カルボジイミド・塩酸塩 (461 mg)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール・水和物 (260 mg) を加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物に1N塩酸および酢酸エチルを加え、抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2:1) によって精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (273 mg) を得た。

TLC: Rf 0.33 (ヘキサン：酢酸エチル=1:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.20-7.00 (m, 13H), 6.64 (s, 2H), 4.80-4.50 (m, 2H), 4.00-3.20 (m, 14H), 2.80-2.40 (m, 2H), 2.20-1.80 (m, 2H)。

15

#### 実施例 1 (1) ~ 1 (4)

参考例1で製造した化合物の代わりに相当するアルデヒド化合物、および3-フェニルプロピルアミンの代わりに相当するアミン化合物を用いて、参考例2→実施例1と同様の操作をし、以下に示す本発明化合物を得た。

20

#### 実施例 1 (1)

(2-(4-(N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) フェニル) 酢酸メチルエステル

25 TLC: Rf 0.39 (ヘキサン：酢酸エチル=1:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.43-6.91 (m, 13H), 6.42 (s, 2H), 4.83-4.51 (m, 2H), 3.95-3.50 (m, 15H), 3.41-3.16 (m, 1H), 2.79-2.38 (m, 2H), 2.11-1.79 (m, 2H)。

実施例 1 (2)

- 2- (4- (N- (3, 5-ジメトキシフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) -4-クロロ安息香酸  
 5 メチルエステル  
 T L C : R f 0.24 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.40-7.00 (m, 9H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.60-6.40 (m, 3H), 4.80-4.40 (m, 2H), 3.90-3.70 (m, 9H), 3.60-3.10 (m, 2H), 2.70-2.40 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 2H)。

10

実施例 1 (3)

- 2- (4- (N- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) -4-メチル安息香酸メチルエステル  
 15 T L C : R f 0.33 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.34-6.87 (m, 10H), 6.78 (m, 1H), 6.54 (s, 2H), 4.78-4.59 (m, 2H), 3.89-3.63 (m, 9H), 3.52 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.77-2.35 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.12-1.77 (m, 5H)。

実施例 1 (4)

- (4- (N- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 酢酸メチルエステル  
 20 T L C : R f 0.44 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.34-6.90 (m, 9H), 6.53 (s, 2H), 4.77-4.42 (m, 2H), 3.86-3.10 (m, 13H), 2.76-2.32 (m, 2H), 2.12-1.75 (m, 5H)。

実施例 2

2- (4- (N- (3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル) -N-  
(3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

- 実施例1で製造した化合物 (270 mg) のメタノール (2 ml) とテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を  
5 加えた。反応混合物を4時間還流した。反応混合物に1N塩酸および酢酸エチルを加え、抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物 (246 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.56 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

- 10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.75-7.00 (m, 13H), 6.65 (s, 2H), 4.80-4.50 (m, 2H), 3.90-3.50 (m, 9H), 3.50-3.10 (m, 2H), 2.70-2.30 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 2H)。

#### 実施例 2 (1) ~ 2 (4)

- 実施例1で製造した化合物の代わりに実施例1 (1) ~ 1 (4) で製造し  
15 た化合物を用いて、実施例2と同様の操作をし、以下に示す本発明化合物を得た。

#### 実施例 2 (1)

- 2- (4- (N- (3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル) -N-  
20 - (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) フェニル) 酢酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.80 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 2) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.40-6.90 (m, 15H), 6.66 (s, 2H), 4.80-4.50 (m, 2H), 3.90-3.10 (m, 11H), 2.70-2.30 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 2H)。

- 25 実施例 2 (2)

2- (4- (N- (3, 5-ジメトキシフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) -4-クロロ安息香酸

TLC: Rf 0.34 (ジクロロメタン: メタノール=12:1);  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.40-6.90 (m, 11H), 6.50-6.40 (m, 3H), 4.80-4.40 (m, 2H), 3.90-3.70 (m, 6H), 3.60-3.10 (m, 2H), 2.80-2.40 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 2H).

5

### 実施例 2 (3)

2- (4- (N- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) -4-メチル安息香酸

10 TLC: Rf 0.54 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40-6.90 (m, 10H), 6.66-6.59 (m, 1H), 6.54 (s, 2H), 4.81-4.45 (m, 2H), 3.90-3.65 (m, 6H), 3.61-3.15 (m, 2H), 2.78-2.36 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.18-1.79 (m, 5H).

### 15 実施例 2 (4)

(4- (N- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 酢酸

TLC: Rf 0.61 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.34-6.90 (m, 9H), 6.52 (s, 2H), 4.70, 4.50 (s, 2H), 3.78 (s, 2H),  
 20 3.64 (s, 6H), 3.63, 3.19 (s, 2H), 2.65, 2.41 (s, 2H), 2.13-1.78 (m, 5H).

### 実施例 3 (1) ~ 3 (58)

参考例 1 で製造した化合物または相当するアルデヒド化合物、および 3-フェニルプロピルアミンまたは相当するアミン化合物を用いて、参考例 2 →  
 25 実施例 1 → 実施例 2 と同様の操作をし、以下に示す本発明化合物を得た。

### 実施例 3 (1)

2- (4- (N-フェニルカルボニル-N- (2-フェニルエチル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

TLC: Rf 0.63 (クロロホルム: メタノール= 14: 1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.72 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 4H), 7.36-7.22 (m, 9H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.09-7.05 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.54 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.85 (t, J=7.5 Hz, 2H).

### 実施例 3 (2)

10 2- (4- (N-シクロペンチルカルボニル-N- (2-フェニルエチル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

TLC: Rf 0.63 (クロロホルム: メタノール= 14: 1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.71 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.36-7.17 (m, 10H), 4.59 (s, 2H), 3.56 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.83 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.80-1.50 (m, 8H).

15

### 実施例 3 (3)

2- (4- (N-フェニルカルボニル-N- (2- (2-メトキシフェニル) エチル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

TLC: Rf 0.57 (クロロホルム: メタノール= 9: 1);

20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.72 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.53 (dt, J=1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.45-7.27 (m, 11H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.89 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.84 (t, J=8.0 Hz, 1H), 4.64 (brs, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.49 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.84 (t, J=7.5 Hz, 2H).

### 25 実施例 3 (4)

2- (4- (N-フェニルカルボニル-N- (2- (3-メトキシフェニル) エチル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

TLC : Rf 0.57 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.72 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.45-7.28 (m, 11H), 7.15 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.67-6.62 (m, 2H), 4.63 (brs, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.53 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.2 Hz, 2H)。

5

### 実施例 3 (5)

2- (4- (N-フェニルカルボニル-N- (2- (4-メトキシフェニル) エチル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

TLC : Rf 0.57 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.72 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (dt, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.45-7.28 (m, 11H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.84-6.80 (m, 2H), 4.62 (brs, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.49 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.2 Hz, 2H)。

### 実施例 3 (6)

15 2- (4- (N-フェニルカルボニル-N- (2- (2-クロロフェニル) エチル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

TLC : Rf 0.62 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.72 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (dt, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.45-7.17 (m, 15H), 4.65 (brs, 2H), 3.57 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 7.3 Hz, 2H)。

20

### 実施例 3 (7)

2- (4- (N-フェニルカルボニル-N- (2- (4-クロロフェニル) エチル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

TLC : Rf 0.62 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

25 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.73-7.71 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.45-7.26 (m, 13H), 7.12-7.07 (m, 2H), 4.62 (brs, 2H), 3.54 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 7.3 Hz, 2H)。

実施例 3 (8)

2- (4- (N-フェニルカルボニル-N- (2- (3, 4-ジクロロフェニル) エチル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

TLC: Rf 0.62 (クロロホルム: メタノール=9:1);

- 5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.73-7.71 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.49-7.27 (m, 13H), 7.08-7.04 (m, 1H), 4.63 (brs, 2H), 3.57 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 7.3 Hz, 2H)。

実施例 3 (9)

2- (4- (N-フェニルカルボニル-N- (2- (4-メチルフェニル) エチル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

- 10

TLC: Rf 0.67 (クロロホルム: メタノール=9:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.44-7.28 (m, 11H), 7.07-7.04 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.50 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H)。

15

実施例 3 (10)

2- (4- (N- (4-メチルフェニルカルボニル) -N- (2-フェニルエチル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

TLC: Rf 0.50 (クロロホルム: メタノール=9:1);

- 20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.73-7.71 (m, 1H), 7.53 (dt, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.43 (dt, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.36-7.16 (m, 12H), 7.10-7.06 (m, 2H), 4.62 (brs, 2H), 3.54 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H)。

実施例 3 (11)

- 25 2- (4- (N- (4-クロロフェニルカルボニル) -N- (2-フェニルエチル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

TLC: Rf 0.50 (クロロホルム: メタノール=9:1);



NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.72 (dd,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, 1H), 7.53 (dt,  $J = 1.5, 7.5$  Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 3H), 7.36-7.24 (m, 9H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 2H), 4.62 (brs, 2H), 3.55 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.86 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H)。

### 5 実施例 3 (12)

2- (4- (N- (4-ニトロフェニルカルボニル) -N- (2-フェニルエチル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

TLC: Rf 0.50 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.20 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.73 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.56-7.51 (m, 3H), 7.43 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.36-7.24 (m, 7H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.14-7.05 (m, 2H), 4.64 (brs, 2H), 3.60-3.52 (m, 2H), 2.88 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H)。

### 実施例 3 (13)

15 2- (4- (N- (4-メトキシフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

TLC: Rf 0.48 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.70 (s, 1H), 7.72 (dd,  $J = 1.5, 7.8$  Hz, 1H), 7.57 (dt,  $J = 1.5, 7.8$  Hz, 1H), 7.45 (dt,  $J = 1.5, 7.8$  Hz, 1H), 7.40-7.00 (m, 12H), 6.94 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.65 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 2.60-2.40 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 2H)。

### 実施例 3 (14)

25 2- (4- (N- (4-ブトキシフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

TLC: Rf 0.60 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.91 (dd,  $J = 1.2, 7.5$  Hz, 1H), 7.55 (dt,  $J = 1.5, 7.5$  Hz, 1H), 7.40 (dt,  $J = 1.5, 7.5$  Hz, 1H), 7.35-7.10 (m, 12H), 6.84 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.80-4.60

(m, 2H), 3.95 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3, 60-3.40 (m, 2H), 2.70-2.40 (m, 2H), 2.00 (m, 4H), 1.60-1.40 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

### 実施例 3 (15)

- 5 2 - (4 - (N - フェニルカルボニル - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

TLC : Rf 0.24 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.70 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 7.56 (dt, J = 1.2, 7.5 Hz, 1H), 7.50-6.95 (m, 16H), 4.80-4.40 (m, 2H), 3.50-3.10 (m, 2H),

- 10 2.70-2.30 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 2H)。

### 実施例 3 (16)

2 - (4 - (N - (1 - フェニル - 5 - プロピルピラゾール - 4 - イルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香

- 15 酸

TLC : Rf 0.26 (ジクロロメタン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.60 (s, 1H), 7.80-7.10 (m, 19H), 4.74 (s, 2H), 3.42 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 2H), 0.70 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

- 20

### 実施例 3 (17)

2 - (4 - (N - (ナフタレン - 1 - イルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 25 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.85-12.60 (br, 1H), 8.00-7.95 (m, 2H), 7.80-7.02 (m, 17H), 6.76-6.73 (m, 1H), 4.86 and 4.36-4.27 (m, 2H), 3.85-3.66 and 3.40-3.20 and 3.10-2.85 (br, 2H), 2.69-2.64 and 2.21-2.16 (m, 2H), 2.06-1.96 and 1.77-1.61 (m,

2H)<sub>a</sub>.

実施例 3 (18)

- 2 - (4 - (N - (2-クロロ-4, 5-ジメトキシフェニルカルボニル) - N - (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸
- TLC: Rf 0.50 (ジクロロメタン: メタノール = 15 : 1) ;
- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.70 (brs, 1H), 7.75-6.85 (m, 15H), 5.05-4.30 (m, 2H), 3.82-3.60 (m, 6H), 3.20-2.95 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.00-1.60 (m, 2H)<sub>a</sub>.

10

実施例 3 (19)

- 2 - (4 - (N - (4-ジフルオロメトキシフェニルカルボニル) - N - (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸
- TLC: Rf 0.44 (ジクロロメタン: 酢酸エチル = 19 : 1) ;
- 15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.72-7.00 (m, 18H), 4.80-4.40 (m, 2H), 3.50-3.00 (m, 2H), 2.70-2.30 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 2H)<sub>a</sub>.

実施例 3 (20)

- 2 - (4 - (N - (2, 5-ジクロロフェニルカルボニル) - N - (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸
- 20 TLC: Rf 0.46 (ジクロロメタン: メタノール = 19 : 1) ;
- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.00-6.90 (m, 16H), 5.00-4.30 (m, 2H), 3.80-2.90 (m, 2H), 2.70-2.30 (m, 2H), 2.00-1.70 (m, 2H)<sub>a</sub>.

25 実施例 3 (21)

- 2 - (4 - (N - (2, 5-ジメトキシフェニルカルボニル) - N - (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

TLC: Rf 0.81 (ジクロロメタン:メタノール=5:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.80-6.80 (m, 16H), 5.00-4.40 (m, 1H), 4.36-3.75 (m, 1H), 3.74-3.60 (m, 6H), 3.30-2.95 (m, 2H), 2.70-2.30 (m, 2H), 1.90-1.60 (m, 2H)。

### 5 実施例 3 (22)

2-(4-(N-(4-メトキシフェニルメチルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

TLC: Rf 0.64 (ジクロロメタン:メタノール=5:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.80-6.80 (m, 17H), 4.65-4.50 (m, 2H), 3.73-3.60 (m, 5H),

10 3.40-3.20 (m, 2H), 2.60-2.40 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H)。

### 実施例 3 (23)

2-(4-(N-(2,5-ジクロロフェニルカルボニル)-N-(3-(4-メトキシフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

15 TLC: Rf 0.50 (ジクロロメタン:メタノール=15:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.80-7.10 (m, 12H), 6.85-6.65 (m, 3H), 5.00-4.30 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 3H), 3.20-2.80 (m, 2H), 2.60-2.20 (m, 2H), 2.00-1.60 (m, 2H)。

### 実施例 3 (24)

20 2-(4-(N-(3,5-ジメトキシフェニルメチル)-N-(2-フェニルエチルカルボニル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

TLC: Rf 0.42 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.93 (dd, J=6.6, 6.6 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.35 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.38-7.02 (m, 9H), 6.36 (s, 2H), 6.21 (d, J=2.1 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.02 (m, 2H), 2.72 (m, 2H)。

実施例 3 (25)

2- (4- (N- (3, 5-ジクロロフェニルメチル) -N- (2-フェニルエチルカルボニル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

TLC: Rf 0.44 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.94 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.45-6.90 (m, 14H), 4.62-4.25 (m, 4H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.80-2.56 (m, 2H)。

実施例 3 (26)

- 10 2- (4- (N- (2- (4-トリフルオロメチルフェニル) エチルカルボニル) -N- (4-フルオロフェニルメチル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

TLC: Rf 0.40 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.94 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 1H), 7.62-6.92 (m, 15H), 4.57 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 3.09 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.74 (m, 2H)。

15

実施例 3 (27)

2- (4- (N- (2- (2, 6-ジクロロフェニル) エチルカルボニル) -N- (4-フルオロフェニルメチル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

TLC: Rf 0.42 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

- 20 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.95 (dd, J = 6.9, 6.9 Hz, 1H), 7.60-6.95 (m, 14H), 4.61 (m, 2H), 4.46 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.70 (m, 2H)。

実施例 3 (28)

- 25 2- (4- (N- (2- (4-トリフルオロメチルフェニル) エチルカルボニル) -N- (3-フルオロフェニルメチル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

TLC: Rf 0.36 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.95 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.62-7.15 (m, 12H), 7.10-6.70 (m, 3H), 4.61 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 3.10 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.80-2.65 (m, 2H).

### 実施例 3 (29)

- 5 2- (4- (N- (2- (2, 6-ジクロロフェニル) エチルカルボニル)  
-N- (3-フルオロフェニルメチル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸  
TLC: R<sub>f</sub> 0.33 (ジクロロメタン: メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.95 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.44 (m, 1H),  
7.40-7.15 (m, 9H), 7.10-6.92 (m, 3H), 4.65 (m, 2H), 4.49 (m, 2H), 3.41-3.32 (m, 2H),  
10 2.78-2.60 (m, 2H).

### 実施例 3 (30)

- 2- (4- (N- (2- (2, 6-ジクロロフェニル) エチルカルボニル)  
-N- (3, 5-ジクロロフェニルメチル) アミノメチル) フェニルオキシ)  
15 安息香酸  
TLC: R<sub>f</sub> 0.40 (ジクロロメタン: メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.82 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.59-6.83 (m, 13H), 4.63-4.55 (m,  
4H), 3.15-3.05 (m, 2H), 2.70-2.50 (m, 2H).

### 20 実施例 3 (31)

- 2- (4- (N- (2- (3-トリフルオロメトキシフェニル) エチルカル  
ボニル) -N- (3, 5-ジクロロフェニルメチル) アミノメチル) フェニ  
ルオキシ) 安息香酸  
TLC: R<sub>f</sub> 0.39 (ジクロロメタン: メタノール = 9 : 1) ;  
25 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.82 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.35  
(m, 1H), 7.29-7.06 (m, 8H), 6.92 (m, 1H), 6.87-6.80 (m, 2H), 4.60-4.45 (m, 4H),  
2.95-2.65 (m, 4H).

実施例 3 (32)

2- (4- (N- (4-ジフルオロメトキシフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) 安息香酸

- 5 T L C : R f 0.68 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;  
 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8.00-6.80 (m, 18H), 4.80-4.40 (m, 2H), 3.50-3.00 (m, 2H),  
 2.70-2.20 (m, 2H), 2.00-1.70 (m, 2H)。

実施例 3 (33)

- 10 2- (4- (N- (3, 5-ジメトキシフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) 安息香酸

T L C : R f 0.50 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;  
 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.85-6.40 (m, 16H), 4.70-4.30 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 6H),  
 3.40-3.30 (m, 2H), 2.60-2.30 (m, 2H), 1.90-1.70 (m, 2H)。

15

実施例 3 (34)

2- (4- (N- (4-ジフルオロメトキシフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) -4-メトキシ安息香酸

- 20 T L C : R f 0.65 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;  
 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.90-6.45 (m, 17H), 4.70-4.40 (m, 2H), 3.76 (s, 3H),  
 3.40-3.00 (m, 2H), 2.70-2.30 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H)。

実施例 3 (35)

- 25 2- (4- (N- (3, 5-ジメトキシフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) -4-メトキシ安息香酸

TLC: Rf 0.73 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.90-6.45 (m, 15H), 4.70-4.30 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 9H), 3.40-3.00 (m, 2H), 2.60-2.30 (m, 2H), 1.90-1.70 (m, 2H).

5 実施例 3 (36)

2- (4- (N- (3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) 安息香酸

TLC: Rf 0.63 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.83 (dd, J=1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.60-7.50 (m, 1H), 7.40-6.90 (m, 9H), 6.89 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.63 (s, 2H), 4.70-4.40 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 9H), 3.40-3.00 (m, 2H), 2.80-2.30 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 2H).

実施例 3 (37)

15 2- (4- (N- (2, 5-ジクロロフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) 安息香酸

TLC: Rf 0.64 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.90-6.80 (m, 16H), 4.90-4.20 (m, 2H), 3.80-2.80 (m, 2H), 2.70-2.30 (m, 2H), 1.95-1.60 (m, 2H).

20 実施例 3 (38)

2- (4- (N- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) 安息香酸

TLC: Rf 0.38 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.22 (dd, J=7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J=7.8, 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.43-6.91 (m, 10H), 6.89-6.77 (m, 1H), 6.54 (s, 2H), 4.79-4.42 (m, 2H), 3.86-3.13 (m, 8H), 2.77-2.31 (m, 2H), 2.16-1.78 (m, 5H).



実施例 3 (39)

2- (4- (N- (3, 4, 5-トリフルオロフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) 安息香酸

TLC: Rf 0.41 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.22 (dd, J=8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J=8.1, 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.38-6.84 (m, 13H), 4.79-4.31 (m, 2H), 3.58-3.03 (m, 2H), 2.79-2.37 (m, 2H), 2.05-1.76 (m, 2H)。

実施例 3 (40)

- 10 2- (4- (N- (3, 5-ジメチル-4-メトキシフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) 安息香酸

TLC: Rf 0.36 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.22 (dd, J=8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J=8.1, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.40-6.90 (m, 12H), 6.87-6.80 (m, 1H), 4.79-4.38 (m, 2H), 3.72 (s, 3H),

- 15 3.57-3.12 (m, 2H), 2.76-2.37 (m, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.06-1.78 (m, 2H)。

実施例 3 (41)

2- (4- (N- (2, 3, 4-トリメトキシフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) 安息香酸

- 20 TLC: Rf 0.59 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.26-8.18 (m, 1H), 7.53-6.64 (m, 14H), 5.35-4.21 (m, 2H), 3.97-3.81 (m, 9H), 3.30-2.96 (m, 2H), 2.74-2.35 (m, 2H), 2.02-1.65 (m, 2H)。

実施例 3 (42)

- 25 2- (4- (N- (2, 3, 6-トリフルオロフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) 安息香酸

TLC: Rf 0.44 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.24-8.16 (m, 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.37-6.79 (m, 13H),  
4.88-4.38 (m, 2H), 3.60-3.04 (m, 2H), 2.78-2.39 (m, 2H), 2.03-1.75 (m, 2H).

### 実施例 3 (43)

- 5 2- (4- (N- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)  
-N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) -4-ク  
ロ安息香酸

TLC : Rf 0.70 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

- NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.50-6.70 (m, 11H), 6.54 (s, 2H),  
10 4.80-4.50 (m, 2H), 3.90-3.60 (m, 6H), 3.60-3.10 (m, 2H), 2.80-2.40 (m, 2H),  
2.20-1.80 (m, 5H).

### 実施例 3 (44)

- 2- (4- (N- (2- (2, 6-ジクロロフェニル) エチルカルボニル)  
15 -N- (2-トリフルオロメチルフェニルメチル) アミノメチル) フェニル  
オキシ) 安息香酸

TLC : Rf 0.43 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  7.82 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.77-7.14 (m, 11H),  
6.96-6.83 (m, 3H), 4.75-4.67 (m, 2H), 4.60-4.53 (m, 2H), 3.20-3.05 (m, 2H),  
20 2.80-2.45 (m, 2H).

### 実施例 3 (45)

- 2- (4- (N- (2- (3-クロロフェニル) エチルカルボニル) -N-  
(2-トリフルオロメチルフェニルメチル) アミノメチル) フェニルオキシ)  
25 安息香酸

TLC : Rf 0.38 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  7.85-7.10 (m, 13H), 6.98-6.80 (m, 3H), 4.70-4.45 (m, 4H),

2.98-2.60 (m, 4H)。

### 実施例 3 (46)

2- (4- (N- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)  
5 -N- (3- (3-フルオロフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニル  
オキシ) 安息香酸

TLC: Rf 0.46 (ジクロロメタン: メタノール= 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.82 (brs, 1H), 7.82 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.55 (m,  
1H), 7.38-6.92 (m, 8H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.55 (s, 2H), 4.75-4.38 (m, 2H),  
10 3.80-3.58 (m, 6H), 3.40-3.00 (m, 2H), 2.68-2.30 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.96-1.70 (m,  
2H)。

### 実施例 3 (47)

(2- (4- (N- (4-メトキシフェニルカルボニル) -N- (3-フェ  
15 ニルプロピル) アミノメチル) フェニル) フェニル) 酢酸

TLC: Rf 0.56 (ジクロロメタン: メタノール= 15 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.45-6.90 (m, 15H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.80-4.50 (m,  
2H), 3.81 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.60-3.20 (m, 2H), 2.70-2.40 (m, 2H), 2.00-1.80 (m,  
2H)。

20

### 実施例 3 (48)

(2- (4- (N- (3, 5-ジメトキシフェニルカルボニル) -N- (3  
-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) フェニル) 酢酸

TLC: Rf 0.53 (ジクロロメタン: メタノール= 15 : 1) ;

25 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.40-6.90 (m, 14H), 6.60-6.50 (m, 2H), 4.80-4.40 (m, 2H),  
3.80-3.60 (m, 6H), 3.60-3.10 (m, 4H), 2.70-2.30 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 2H)。

実施例 3 (49)

(2-(4-(N-(2, 5-ジクロロフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)フェニル)酢酸

TLC: Rf 0.54 (ジクロロメタン:メタノール=19:1);

- 5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.60-6.80 (m, 16H), 5.00-4.30 (m, 2H), 3.80-3.40 (m, 2H), 3.30-2.80 (m, 2H), 2.70-2.30 (m, 2H), 2.00-1.70 (m, 2H).

実施例 3 (50)

- 10 (4-(N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)酢酸

TLC: Rf 0.24 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-6.90 (m, 7H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.59 (s, 2H), 4.70-4.40 (m, 4H), 3.95-3.60 (m, 9H), 3.60-3.10 (m, 2H), 2.75-2.35 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 2H).

15

実施例 3 (51)

(4-(N-(3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)酢酸

TLC: Rf 0.18 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

- 20 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.30-6.90 (m, 7H), 6.98 (s, 2H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.70-4.40 (m, 4H), 3.50-3.10 (m, 2H), 2.70-2.30 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 2.00-1.75 (m, 2H).

実施例 3 (52)

- 25 (2-(N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)酢酸

TLC: Rf 0.54 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.40-6.40 (m, 11H), 4.90-4.50 (m, 4H), 3.95-3.10 (m, 11H), 2.80-2.40 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 2H)。

### 実施例 3 (53)

- 5 (2 - (N - (3, 5 -ジメトキシ-4 -メチルフェニルカルボニル) -N - (3 -フェニルプロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) 酢酸
- TLC : Rf 0.62 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;
- NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.40-6.40 (m, 11H), 4.90-4.50 (m, 4H), 3.80-3.10 (m, 8H), 2.80-2.40 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 5H)。

10

### 実施例 3 (54)

- (3 - (N - (3, 4, 5 -トリメトキシフェニルカルボニル) -N - (3 -フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 酢酸
- TLC : Rf 0.48 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;
- 15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.34-6.90 (m, 9H), 6.59, 6.51 (s, 2H), 4.81-4.43 (m, 2H), 3.83-3.10 (m, 13H), 2.79-2.32 (m, 2H), 2.12-1.78 (m, 2H)。

### 実施例 3 (55)

- (3 - (N - (3, 5 -ジメトキシ-4 -メチルフェニルカルボニル) -N - (3 -フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 酢酸
- 20 TLC : Rf 0.41 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;
- NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.33-6.90 (m, 9H), 6.53, 6.46 (s, 2H), 4.78-4.43 (m, 2H), 3.88-3.11 (m, 10H), 2.74-2.33 (m, 2H), 2.14-1.73 (m, 5H)。

### 実施例 3 (56)

- (4 - (N - (3, 4, 5 -トリメトキシフェニルカルボニル) -N - (3 -フェニル-2 -プロペニル) アミノメチル) フェニルオキシ) 酢酸

TLC: Rf 0.29 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.26 (s, 1H), 7.48-7.18 (m, 9H), 6.82-6.65 (m, 2H), 6.51 (m, 1H), 6.31 (m, 1H), 4.72-4.40 (m, 2H), 4.25-3.80 (m, 2H), 3.82-3.50 (m, 9H), 3.55 (s, 2H).

5

### 実施例 3 (57)

(4-(N-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-フェニル-2-プロペニル)アミノメチル)フェニル)酢酸

TLC: Rf 0.32 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.26 (s, 1H), 7.50-7.18 (m, 9H), 6.80-6.44 (m, 3H), 6.31 (m, 1H), 4.75-4.40 (m, 2H), 4.25-3.84 (m, 2H), 3.82-3.50 (m, 6H), 3.55 (s, 2H), 1.98 (s, 3H).

### 実施例 3 (58)

15 (4-(N-(3,5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニル-2-プロペニル)アミノメチル)フェニル)酢酸

TLC: Rf 0.34 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.27 (s, 1H), 7.46-7.12 (m, 9H), 6.65-6.38 (m, 4H), 6.27 (m, 1H), 4.72-4.40 (m, 2H), 4.20-3.82 (m, 2H), 3.82-3.60 (m, 6H), 3.55 (s, 2H).

20

### 参考例 3

2-(4-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)安息香酸メチルエステル

参考例 1 で製造した化合物の代わりに 2-(4-ホルミルフェニルオキシ)

25 安息香酸を用いて、参考例 3 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.61 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.95-7.90 (m, 1H), 7.50-7.40 (m, 1H), 7.30-7.15 (m, 8H), 7.00-6.90 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 2.70-2.60 (m, 4H), 1.90-1.80 (m, 2H).

#### 実施例 4

- 5 2-(4-(N-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)安息香酸メチルエステル

- 3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシ安息香酸(77mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.5mL)溶液に、参考例3で製造した化合物(50mg)、ポリマーサポートカルボジイミド(420mg、カタログ番号:800371、アルゴノートテクノロジー株式会社)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール・水和物(60mg)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物にポリマーサポートトリシアミン(340mg、カタログ番号:800230、アルゴノートテクノロジー株式会社)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をアルミナ(Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)カラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=19:1)によって精製し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)によって精製し、以下の物性値を有する本発明化合物(44mg)を得た。  
TLC: Rf 0.13 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1)。

20

#### 実施例 5

2-(4-(N-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)安息香酸

- 25 実施例1で製造した化合物の代わりに実施例4で製造した化合物を用いて、実施例2と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。  
TLC: Rf 0.36 (ジクロロメタン:メタノール=12:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.22 (dd, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.40-7.00 (m, 10H), 6.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 5.55 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.95-3.70 (m, 6H), 3.60-3.20 (m, 2H), 2.70-2.40 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 2H)。

5 実施例 5 (1) ~ 5 (141)

参考例 1 で製造した化合物または相当するアルデヒド化合物、および 3-フェニルプロピルアミンまたは相当するアミン化合物を用いて、参考例 3 → 実施例 4 → 実施例 5 と同様の操作をし、以下に示す本発明化合物を得た。

10 実施例 5 (1)

2- (4- (N- (3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニルカルボニル)-N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) 安息香酸  
TLC: Rf 0.35 (ジクロロメタン:メタノール = 12:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.25-6.80 (m, 15H), 4.80-4.50 (m, 2H), 3.50-3.20 (m, 2H),

15 2.80-2.40 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 6H), 2.00-1.80 (m, 2H)。

実施例 5 (2)

2- (4- (N- (2-クロロ-4, 5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) 安息香酸

20 TLC: Rf 0.47 (ジクロロメタン:メタノール = 12:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.30-6.70 (m, 15H), 5.30-4.30 (m, 2H), 4.00-3.75 (m, 6H), 3.60-3.00 (m, 2H), 2.80-2.40 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 2H)。

実施例 5 (3)

25 2- (4- (N- (3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) -4-クロロ安息香酸



TLC: Rf 0.37 (ジクロロメタン:メタノール=12:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40-6.70 (m, 11H), 6.61 (s, 2H), 4.80-4.40 (m, 2H), 3.90-3.70 (m, 9H), 3.60-3.20 (m, 2H), 2.80-2.40 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 2H)。

5

#### 実施例 5 (4)

2-(4-(N-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)-4-クロロ安息香酸

10 TLC: Rf 0.25 (ジクロロメタン:メタノール=12:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.40-6.60 (m, 13H), 5.65 (s, 1H), 4.70-4.50 (m, 2H), 3.90-3.70 (m, 6H), 3.60-3.20 (m, 2H), 2.70-2.40 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 2H)。

#### 15 実施例 5 (5)

2-(4-(N-(4-ジフルオロメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)-4-クロロ安息香酸

TLC: Rf 0.34 (ジクロロメタン:メタノール=12:1);

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50-6.50 (m, 16H), 4.80-4.40 (m, 2H), 3.60-3.10 (m, 2H), 2.80-2.40 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 2H)。

#### 実施例 5 (6)

2-(4-(N-(2-クロロ-4,5-ジメトキシフェニルカルボニル)

25 -N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)-4-クロロ安息香酸

TLC: Rf 0.37 (ジクロロメタン:メタノール=12:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.15-8.10 (m, 1H), 7.50-6.70 (m, 13H), 5.30-4.30 (m, 2H), 4.00-3.75 (m, 6H), 3.20-2.60 (m, 2H), 2.50-1.90 (m, 2H), 1.90-1.60 (m, 2H)。

#### 実施例 5 (7)

- 5 2- (4- (N- (2, 5-ジクロロフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) -4-クロロ安息香酸
- TLC: Rf 0.37 (ジクロロメタン: メタノール= 1 2 : 1) ;
- NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.15-8.10 (m, 1H), 7.40-6.80 (m, 14H), 5.20-4.30 (m, 2H), 3.95-3.00 (m, 2H), 2.80-2.40 (m, 2H), 2.10-1.70 (m, 2H)。

10

#### 実施例 5 (8)

- 2- (4- (N- (3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) -4-メトキシ安息香酸
- 15 TLC: Rf 0.37 (ジクロロメタン: メタノール= 1 2 : 1) ;
- NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.40-6.60 (m, 13H), 4.80-4.50 (m, 2H), 4.00-3.70 (m, 12H), 3.60-3.20 (m, 2H), 2.80-2.40 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 2H)。

#### 実施例 5 (9)

- 20 2- (4- (N- (2, 5-ジクロロフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) -4-メトキシ安息香酸
- TLC: Rf 0.38 (ジクロロメタン: メタノール= 1 2 : 1) ;
- NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.20-8.15 (m, 1H), 7.40-6.90 (m, 12H), 6.80-6.70 (m, 1H), 6.35-6.30 (m, 1H), 5.20-4.30 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.90-3.00 (m, 2H), 2.80-2.40 (m, 2H), 2.10-1.70 (m, 2H)。
- 25

#### 実施例 5 (10)

2-(4-(N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)-5-クロロ安息香酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.13 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 7.43 (dd,  $J$  = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.39–6.93 (m, 9H), 6.84–6.77 (m, 1H), 6.60 (s, 2H), 4.80–4.38 (m, 2H), 3.95–3.63 (m, 9H), 3.62–3.11 (m, 2H), 2.78–2.30 (m, 2H), 2.09–1.79 (m, 2H).

### 实施例 5 (11)

- 10 2-(4-(N-(3,5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)-5-クロロ安息香酸

TLC: Rf 0.49 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.18-8.13 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.39-6.93 (m, 9H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.54-6.45 (m, 3H), 4.79-4.41 (m, 2H), 3.88-3.65 (m, 6H),

- 15 3.57-3.38 (m, 1H), 3.31-3.11 (m, 1H), 2.76-2.37 (m, 2H), 2.07-1.78 (m, 2H).

### 实施例 5 (12)

2-(4-(N-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)-5-ク

- 20 口口安息香酸

TLC: R<sub>f</sub> 0.49 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.15 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 7.43 (dd,  $J$  = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.39–6.90 (m, 9H), 6.84–6.76 (m, 1H), 6.53 (s, 2H), 4.79–4.43 (m, 2H), 3.86–3.65 (m, 6H), 3.60–3.11 (m, 2H), 2.76–2.37 (m, 2H), 2.13–1.75 (m, 5H).

- 25

### 实施例 5 (13)

2-(4-(N-(3,5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニル)カルボニル))

—N— (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) —5-クロロ安息香酸

TLC: Rf 0.35 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H),

- 5 7.38-6.91 (m, 11H), 6.83-6.77 (m, 1H), 4.77-4.45 (m, 2H), 3.60-3.11 (m, 2H), 2.75-2.30 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.00-1.79 (m, 2H).

#### 実施例 5 (14)

- 2- (4- (N- (3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル) —N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) —5-メトキシ安息香酸

TLC: Rf 0.49 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.68 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.35-6.93 (m, 10H), 6.86-6.80 (m, 1H), 6.59 (s, 2H), 4.77-4.42 (m, 2H), 3.94-3.65 (m, 12H), 3.60-3.11 (m, 2H),

- 15 2.79-2.33 (m, 2H), 2.09-1.77 (m, 2H).

#### 実施例 5 (15)

- 2- (4- (N- (3, 5-ジメトキシフェニルカルボニル) —N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) —5-メトキシ安息香酸

TLC: Rf 0.49 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.70-7.66 (m, 1H), 7.36-6.94 (m, 10H), 6.86-6.80 (m, 1H), 6.53-6.45 (m, 3H), 4.78-4.60 (m, 1H), 4.58-4.39 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84-3.68 (m, 6H), 3.58-3.39 (m, 1H), 3.27-3.10 (m, 1H), 2.73-2.37 (m, 2H), 2.04-1.77 (m, 2H).

25

#### 実施例 5 (16)

2- (4- (N- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)

—N— (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) —5-メ  
トキシ安息香酸

TLC: Rf 0.49 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.69 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.36-6.78 (m, 11H), 6.53 (s, 2H),  
5 4.79-4.41 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84-3.64 (m, 6H), 3.60-3.15 (m, 2H), 2.77-2.36 (m,  
2H), 2.19-1.78 (m, 5H)。

#### 実施例 5 (17)

2- (4- (N- (3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニルカルボニル)  
10 —N— (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) —5-メ  
トキシ安息香酸

TLC: Rf 0.39 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.67 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.33-6.81 (m, 13H), 4.76-4.44 (m,  
2H), 3.86 (s, 3H), 3.59-3.16 (m, 2H), 2.69-2.30 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.99-1.78 (m,  
15 2H)。

#### 実施例 5 (18)

2- (4- (N- (3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル) —N—  
(3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) —4-メチル安  
20 息香酸

TLC: Rf 0.52 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38-6.92 (m, 10H), 6.65-6.57 (m,  
3H), 4.79-4.44 (m, 2H), 3.95-3.64 (m, 9H), 3.63-3.11 (m, 2H), 2.77-2.38 (s, 2H),  
2.32 (s, 3H), 2.10-1.81 (m, 2H)。

25

#### 実施例 5 (19)

2- (4- (N- (3, 5-ジメトキシフェニルカルボニル) —N— (3-

フェニルプロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) -4-メチル安息香酸

TLC: Rf 0.54 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39-6.96 (m, 10H), 6.65-6.57 (m, 4H), 4.79-4.42 (m, 2H), 3.86-3.68 (m, 6H), 3.58-3.42 (m, 1H), 3.29-3.16 (m, 1H),

5 2.76-2.36 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.07-1.78 (m, 2H)。

#### 実施例 5 (20)

2-(4-(N-(3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) -4-メ

10 チル安息香酸

TLC: Rf 0.52 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40-6.96 (m, 12H), 6.63 (s, 1H), 5.00-4.45 (m, 2H), 3.57-3.16 (m, 2H), 2.78-2.37 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.22 (s, 6H), 2.00-1.80 (m, 2H)。

15

#### 実施例 5 (21)

2-(4-(N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(2-フェニルエチル) アミノメチル) フェニルオキシ) -4-クロロ安息香酸

20 TLC: Rf 0.70 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50-6.75 (m, 11H), 6.55 (s, 2H), 4.95-4.30 (m, 2H), 3.90-3.40 (m, 11H), 3.05-2.95 (m, 2H)。

#### 実施例 5 (22)

25 2-(4-(N-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(2-フェニルエチル) アミノメチル) フェニルオキシ) -4-クロロ安息香酸

TLC : Rf 0.70 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50-6.75 (m, 11H), 6.50 (s, 2H), 4.95-4.30 (m, 2H), 3.90-3.40 (m, 8H), 3.10-2.80 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 3H)。

#### 5 実施例 5 (23)

2- (4- (N- (3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル) -N- (4-フェニルブチル) アミノメチル) フェニルオキシ) -4-クロロ安息香酸

TLC : Rf 0.70 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.50-6.80 (m, 11H), 6.60 (s, 2H), 4.80-4.50 (m, 2H), 3.90-3.60 (m, 9H), 3.60-3.20 (m, 2H), 2.70-2.45 (m, 2H), 1.80-1.40 (m, 4H)。

#### 実施例 5 (24)

- 15 2- (4- (N- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル) -N- (4-フェニルブチル) アミノメチル) フェニルオキシ) -4-クロロ安息香酸

TLC : Rf 0.70 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

- 20 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50-6.80 (m, 11H), 6.54 (s, 2H), 4.80-4.50 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 6H), 3.60-3.20 (m, 2H), 2.70-2.40 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 3H), 1.80-1.40 (m, 4H)。

#### 実施例 5 (25)

- 25 2- (4- (N- (2-トリフルオロメチルフェニルカルボニル) -N- (3- (3-クロロフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) 安息香酸

TLC : Rf 0.39 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  7.88-6.83 (m, 16H), 4.70-4.35 (m, 2H), 3.40-2.95 (m, 2H), 2.75-2.38 (m, 2H), 1.95-1.70 (m, 2H)。

#### 実施例 5 (26)

- 5 2-(4-(N-(3, 5-ジクロロフェニルカルボニル)-N-(3-(3-トリフルオロメトキシフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)安息香酸

TLC : Rf 0.40 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  7.86-6.80 (m, 15H), 4.90-4.15 (m, 2H), 3.75-2.78 (m, 2H),  
10 2.62-2.25 (m, 2H), 1.95-1.62 (m, 2H)。

#### 実施例 5 (27)

- 2-(4-(N-(2-トリフルオロメチルフェニルカルボニル)-N-(3-(2, 6-ジクロロフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)安息香酸  
15 安息香酸

TLC : Rf 0.41 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  7.88-6.92 (m, 15H), 4.90-4.15 (m, 2H), 3.80-2.80 (m, 2H), 2.60-2.45 (m, 2H), 1.82-1.60 (m, 2H)。

- 20 実施例 5 (28)

2-(4-(N-(3, 5-ジクロロフェニルカルボニル)-N-(3-(2, 6-ジクロロフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)安息香酸

TLC : Rf 0.39 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

- 25 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  7.85-6.82 (m, 14H), 4.70-4.38 (m, 2H), 3.50-2.80 (m, 2H), 2.65-2.40 (m, 2H), 1.85-1.60 (m, 2H)。



実施例 5 (29)

2- (4- (N- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)カルボニル)-N- (3- (3-クロロフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) 安息香酸

- 5 T L C : R f 0.35 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.83 (brs, 1H), 7.82 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 7.5, 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.40-6.90 (m, 8H), 6.88 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.55 (s, 2H), 4.70-4.38 (m, 2H), 3.85-3.55 (m, 6H), 3.30-3.05 (m, 2H), 2.70-2.30 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.82 (brs, 2H)。

10

実施例 5 (30)

2- (4- (N- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル)カルボニル)-N- (3- (3-クロロフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) 安息香酸

- 15 T L C : R f 0.36 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.85 (brs, 1H), 7.82 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 7.5, 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.38-7.12 (m, 7H), 6.96 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.62 (s, 2H), 4.70-4.40 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 9H), 3.40-3.00 (m, 2H), 2.60-2.30 (m, 2H), 1.82 (brs, 2H)。

20

実施例 5 (31)

2- (4- (N- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)カルボニル)-N- (3- (3-トリフルオロメチルフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) 安息香酸

- 25 T L C : R f 0.33 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.83 (brs, 1H), 7.82 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 8.1, 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.46-6.90 (m, 8H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.56 (s, 2H),

4.70-4.40 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 6H), 3.42-3.00 (m, 2H), 2.72-2.38 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.90 (m, 2H)。

#### 実施例 5 (32)

- 5 2- (4- (N- (3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル) -N- (3- (3-トリフルオロメトキシフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) 安息香酸

TLC: Rf 0.29 (ジクロロメタン: メタノール=9:1) ;

- 10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.85 (brs, 1H), 7.82 (dd, J=7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J=7.5, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.46-6.92 (m, 8H), 6.88 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.63 (s, 2H), 4.70-4.35 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 9H), 3.40-3.10 (m, 2H), 2.70-2.40 (m, 2H), 1.85 (m, 2H)。

#### 実施例 5 (33)

- 15 2- (4- (N- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル) -N- (3- (2, 6-ジクロロフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) 安息香酸

TLC: Rf 0.33 (ジクロロメタン: メタノール=9:1) ;

- 20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.85 (brs, 1H), 7.82 (dd, J=7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J=7.5, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.50-7.15 (m, 6H), 6.96 (m, 1H), 6.90 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.62-6.45 (m, 2H), 4.70-4.40 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 6H), 3.52-3.10 (m, 2H), 2.95-2.55 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.90-1.60 (m, 2H)。

#### 実施例 5 (34)

- 25 2- (4- (N- (3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル) -N- (3- (2, 6-ジクロロフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) 安息香酸

TLC : Rf 0.31 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.85 (brs, 1H), 7.82 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 7.5, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.48-7.10 (m, 6H), 6.96 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.62 (s, 2H), 4.70-4.40 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 9H), 3.50-3.20 (m, 2H), 2.95-2.55 (m, 2H), 1.85-1.60 (m, 2H)。

#### 実施例 5 (35)

(2 - (4 - (N - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) フェニル) 酢酸

TLC : Rf 0.08 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.33-6.82 (m, 13H), 6.60 (s, 2H), 4.65-4.49 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 3.90-3.68 (m, 2H), 3.52, 3.22 (br s, 2H), 2.65, 2.46 (br s, 2H), 2.05-1.80 (m, 2H)。

#### 実施例 5 (36)

(2 - (4 - (N - (3, 5 - ジメトキシフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) フェニル) 酢酸

TLC : Rf 0.20 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.33-6.84 (m, 13H), 6.50 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.67, 4.43 (s, 2H), 3.78-3.71 (m, 8H), 3.49, 3.18 (s, 2H), 2.65, 2.42 (s, 2H), 1.97, 1.83 (s, 2H)。

#### 実施例 5 (37)

(2 - (4 - (N - (3, 5 - ジメトキシ - 4 - ヒドロキシフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) フェニル) 酢酸

TLC : Rf 0.61 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.33-7.08 (m, 10H), 6.96-6.82 (m, 3H), 6.63 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.60-3.10 (m, 2H), 2.69-2.49 (m, 2H), 2.05-1.81 (m, 2H)。

5 実施例 5 (38)

(2-(4-(N-(4-ジフルオロメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)フェニル 酢酸  
TLC : Rf 0.12 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.43-6.84 (m, 17H), 6.52 (t, J = 75 Hz, 1H), 4.68, 4.43 (br s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.49, 3.16 (br s, 2H), 2.64, 2.42 (br s, 2H), 2.07-1.85 (m, 2H)。

実施例 5 (39)

(2-(4-(N-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)フェニル

15 酢酸

TLC : Rf 0.13 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.33-6.84 (m, 13H), 6.53 (s, 2H), 4.67, 4.47 (br s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.52, 3.21 (br s, 2H), 2.65, 2.43 (br s, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.13-1.84 (m, 2H)。

20

実施例 5 (40)

(2-(4-(N-(3, 5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)-4, 5-ジメトキシフェニル 酢酸

25 TLC : Rf 0.35 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.39-7.10 (m, 8H), 7.05-6.94 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.82-6.71 (m, 1H), 6.57-6.51 (m, 2H), 6.50-6.44 (m, 1H), 4.83-4.68 (m, 1H), 4.59-4.48 (m, 1H),

3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.84-3.68 (m, 6H), 3.63-3.51 (m, 3H), 3.31-3.18 (m, 1H),  
2.76-2.64 (m, 1H), 2.50-2.38 (m, 1H), 2.08-1.73 (m, 2H)。

#### 実施例 5 (41)

- 5 (2- (4- (N- (3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル) -N-  
- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) -4, 5-ジメトキシ  
フェニル) 酢酸

TLC: Rf 0.35 (ジクロロメタン: メタノール= 9:1) ;

- NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35-6.90 (m, 9H), 6.87 (s, 1H), 6.74 (brs, 1H), 6.63 (s, 2H),  
10 4.85-4.49 (m, 2H), 3.95-3.50 (m, 18H), 3.43-3.18 (m, 1H), 2.78-2.36 (m, 2H),  
2.13-1.81 (m, 2H)。

#### 実施例 5 (42)

- (2- (4- (N- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)  
15 -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) -4, 5-ジメ  
トキシフェニル) 酢酸

TLC: Rf 0.35 (ジクロロメタン: メタノール= 9:1) ;

- NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-6.90 (m, 9H), 6.87 (s, 1H), 6.74 (brs, 1H), 6.57 (s, 2H),  
4.84-4.49 (m, 2H), 3.94-3.46 (m, 15H), 3.40-3.18 (m, 1H), 2.77-2.35 (m, 2H),  
20 2.13-1.78 (m, 5H)。

#### 実施例 5 (43)

- (2- (4- (N- (4-ジフルオロメトキシフェニルカルボニル) -N-  
15 (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) -4, 5-ジメトキシ  
フェニル) 酢酸

TLC: Rf 0.33 (ジクロロメタン: メタノール= 9:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.47-6.26 (m, 16H), 4.84-4.46 (m, 2H), 3.92-3.46 (s, 3H), 3.87

(m, 3H), 3.63-3.46 (m, 3H), 3.30-3.15 (m, 1H), 2.78-2.36 (m, 2H), 2.09-1.79 (m, 2H)。

#### 実施例 5 (44)

3- (2- (4- (N- (3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)  
5 -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) フェニル) プロ  
パン酸

TLC : Rf 0.41 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.34-7.15 (m, 13H), 6.64 (s, 2H), 4.76-4.58 (m, 2H), 3.90-3.28  
(m, 11H), 2.91 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 2.76-2.37 (m, 2H), 2.45 (t, J = 9.0 Hz, 2H),  
10 2.08-1.83 (m, 2H)。

#### 実施例 5 (45)

3- (2- (4- (N- (3, 5-ジメトキシフェニルカルボニル) -N-  
(3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) フェニル) プロパン酸  
15 TLC : Rf 0.41 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.34-6.97 (m, 13H), 6.54 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 4.77, 4.53 (s,  
2H), 3.79, 3.71 (s, 6H), 3.59-3.52, 3.29-3.18 (m, 2H), 2.97-2.85 (m, 2H), 2.72-2.60,  
2.49-2.37 (m, 2H), 2.43 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 2.07-1.79 (m, 2H)。

#### 20 実施例 5 (46)

3- (2- (4- (N- (3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニルカ  
ルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) フェ  
ニル) プロパン酸

TLC : Rf 0.30 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.34-7.11 (m, 13H), 6.68 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.89-3.21 (m,  
8H), 2.91 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 2.73-2.23 (m, 2H), 2.45 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 2.08-1.79  
(m, 2H)。

実施例 5 (47)

3- (2- (4- (N- (4-ジフルオロメトキシフェニルカルボニル) -  
N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) フェニル) プロパ  
ン酸

TLC: Rf 0.42 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.46-6.94 (m, 17H), 6.52 (t, J=7.5 Hz, 1H), 4.78, 4.52 (s, 2H),  
3.55, 3.21 (s, 2H), 2.92 (t, J=9.0 Hz, 2H), 2.73-2.59, 2.48-2.38 (m, 2H), 2.43 (t, J=  
9.0 Hz, 2H), 2.07-1.81 (m, 2H)。

実施例 5 (48)

3- (2- (4- (N- (2, 5-ジクロロフェニルカルボニル) -N- (3-  
フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) フェニル) プロパン酸

TLC: Rf 0.47 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37-6.94 (m, 16H), 5.08-5.06, 4.58-4.53, 4.43-4.31 (m, 2H),  
3.99-3.87, 3.27-3.18, 3.10-3.02 (m, 2H), 2.96-2.86 (m, 2H), 2.75-2.66, 2.46-2.40 (m,  
2H), 2.46-2.40 (m, 2H), 2.08-1.71 (m, 2H)。

実施例 5 (49)

3- (N- (3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル) -N- (3-  
フェニルプロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) 酢酸

TLC: Rf 0.31 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-6.60 (m, 9H), 6.59 (s, 2H), 4.70-4.40 (m, 4H), 3.90-3.10  
(m, 11H), 2.80-2.30 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 2H)。

実施例 5 (50)

3- (N- (4-ジフルオロメトキシフェニルカルボニル) -N- (3-

フェニルプロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) 酢酸

TLC : Rf 0.35 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.45-6.20 (m, 14H), 4.80-4.40 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.60-3.10 (m, 2H), 2.80-2.30 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 2H)。

5

実施例 5 (51)

(3-(N-(3, 5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) 酢酸

TLC : Rf 0.38 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.40-6.40 (m, 12H), 4.80-4.40 (m, 4H), 3.80-3.60 (m, 6H), 3.60-3.10 (m, 2H), 2.80-2.30 (m, 2H), 2.10-1.70 (m, 2H)。

実施例 5 (52)

(3-(N-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-

- 15 -(3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) 酢酸

TLC : Rf 0.39 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.30-6.70 (m, 9H), 6.53 (s, 2H), 4.80-4.40 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.80-3.10 (m, 8H), 2.80-2.30 (m, 2H), 2.20-1.80 (m, 5H)。

20 実施例 5 (53)

(3-(N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル) アミノメチル)-6-メトキシフェニルオキシ) 酢酸

TLC : Rf 0.31 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

- 25 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.30-6.70 (m, 8H), 6.59 (s, 2H), 4.70-4.40 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.95-3.00 (m, 14H), 2.80-2.40 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 2H)。

実施例 5 (54)



(3-(N-(4-ジフルオロメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)-6-メトキシフェニルオキシ) 酢酸

TLC: Rf 0.30 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-6.20 (m, 13H), 4.70-3.80 (m, 7H), 3.50-3.00 (m, 2H),

5 2.80-2.30 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 2H)。

#### 実施例 5 (55)

(3-(N-(3, 5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)-6-メトキシフェニルオキシ) 酢酸

10 TLC: Rf 0.33 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-6.40 (m, 11H), 4.70-4.30 (m, 4H), 4.00-3.00 (m, 11H),

2.70-2.30 (m, 2H), 2.00-1.70 (m, 2H)。

#### 実施例 5 (56)

15 (3-(N-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)-6-メトキシフェニルオキシ) 酢酸

TLC: Rf 0.33 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-6.40 (m, 10H), 4.70-4.30 (m, 4H), 4.00-3.00 (m, 11H),

20 2.70-2.30 (m, 2H), 2.10-1.70 (m, 5H)。

#### 実施例 5 (57)

(4-(N-(3, 5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ) 酢酸

25 TLC: Rf 0.43 (ジクロロメタン:メタノール=4:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.32-7.12 (m, 5H), 7.08-6.94 (m, 2H), 6.86 (d, J=9.0 Hz, 2H),

6.55-6.43 (m, 3H), 4.66, 4.41 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.77, 3.70 (s, 6H), 3.47, 3.15 (s,

2H), 2.64, 2.40 (s, 2H), 1.96, 1.82 (s, 2H)。

#### 実施例 5 (58)

- (4-(N-(4-ジフルオロメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)酢酸
- 5 T L C : R f 0.41 (ジクロロメタン:メタノール=4:1) ;
- NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.43-7.32 (m, 2H), 7.28-6.93 (m, 9H), 6.87 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.52 (t, J=7.5 Hz, 1H), 4.67, 4.41 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.47, 3.13 (s, 2H), 2.63, 2.40 (s, 2H), 2.04-1.75 (m, 2H)。

10

#### 実施例 5 (59)

- (4-(N-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)酢酸
- 15 T L C : R f 0.43 (ジクロロメタン:メタノール=4:1) ;
- NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.32-6.92 (m, 7H), 6.87 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.52 (s, 2H), 4.67, 4.65 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.77, 3.66 (s, 6H), 3.49, 3.17 (s, 2H), 2.64, 2.41 (s, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.00-1.84 (s, 2H)。

#### 実施例 5 (60)

- 20 (4-(N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)-2-メトキシフェニルオキシ)酢酸
- T L C : R f 0.35 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;
- NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-6.50 (m, 10H), 4.66 (s, 2H), 4.70-4.40 (m, 2H), 3.95-3.60 (m, 12H), 3.60-3.10 (m, 2H), 2.80-2.40 (m, 2H), 2.20-1.80 (m, 2H)。

25

#### 実施例 5 (61)

- (4-(N-(3, 5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェ

ニルプロビル) アミノメチル) -2-メトキシフェニルオキシ) 酢酸

TLC: Rf 0.35 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-6.40 (m, 11H), 4.66 (s, 2H), 4.70-4.40 (m, 2H), 3.95-3.65 (m, 9H), 3.60-3.10 (m, 2H), 2.70-2.40 (m, 2H), 2.05-1.80 (m, 2H)。

5

#### 実施例 5 (62)

(4-(N-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル) アミノメチル)-2-メトキシフェニルオキシ) 酢酸

10 TLC: Rf 0.35 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-6.40 (m, 10H), 4.66 (s, 2H), 4.70-4.40 (m, 2H), 3.95-3.60 (m, 9H), 3.60-3.10 (m, 2H), 2.70-2.30 (m, 2H), 2.20-1.80 (m, 5H)。

#### 実施例 5 (63)

15 (4-(N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル) アミノメチル)-2-エトキシフェニルオキシ) 酢酸

TLC: Rf 0.35 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-6.50 (m, 10H), 4.65 (s, 2H), 4.70-4.40 (m, 2H), 4.20-4.00 (m, 2H), 3.95-3.60 (m, 9H), 3.60-3.10 (m, 2H), 2.70-2.40 (m, 2H), 2.20-1.80 (m, 2H),

20 1.47 (t, J=6.9 Hz, 3H)。

#### 実施例 5 (64)

(4-(N-(3, 5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル) アミノメチル)-2-エトキシフェニルオキシ) 酢酸

25 TLC: Rf 0.35 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-6.40 (m, 11H), 4.64 (s, 2H), 4.70-4.40 (m, 2H), 4.20-4.00 (m, 2H), 3.95-3.60 (m, 6H), 3.60-3.10 (m, 2H), 2.70-2.40 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 2H),

1.46 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

#### 実施例 5 (65)

(4-(N-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)-2-エトキシフェニルオキシ) 酢酸

TLC: Rf 0.35 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-6.40 (m, 10H), 4.64 (s, 2H), 4.70-4.40 (m, 2H), 4.20-4.00 (m, 2H), 3.95-3.60 (m, 6H), 3.60-3.10 (m, 2H), 2.70-2.40 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 5H),  
10 1.47 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

#### 実施例 5 (66)

(4-(N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(4-フェニルブチル)アミノメチル)フェニルオキシ) 酢酸

15 TLC: Rf 0.38 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.34-6.99 (m, 7H), 6.93-6.86 (m, 2H), 6.59 (s, 2H), 4.72-4.36 (m, 4H), 3.85-3.58 (m, 9H), 3.57-3.37 (m, 1H), 3.29-3.03 (m, 1H), 2.71-2.38 (m, 2H),  
1.78-1.36 (m, 4H)。

#### 20 実施例 5 (67)

(4-(N-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(4-フェニルブチル)アミノメチル)フェニルオキシ) 酢酸

TLC: Rf 0.38 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.34-6.97 (m, 7H), 6.93-6.86 (m, 2H), 6.52 (s, 2H), 4.75-4.38 (m, 4H), 3.82-3.09 (m, 8H), 2.71-2.40 (m, 2H), 2.12-1.98 (m, 3H), 1.78-1.37 (m, 4H)。

#### 実施例 5 (68)

(4-(N-(3, 5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(4-フェニルブチル)アミノメチル)フェニルオキシ)酢酸

TLC: Rf 0.36 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.32-6.99 (m, 7H), 6.93-6.84 (m, 2H), 6.55-6.42 (m, 3H),

- 5 4.73-4.35 (m, 4H), 3.79-3.60 (m, 6H), 3.50-3.36 (m, 1H), 3.22-3.09 (m, 1H),  
2.69-2.38 (m, 2H), 1.74-1.36 (m, 4H)。

#### 実施例 5 (69)

- 10 (4-(N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(2-フェニルエチル)アミノメチル)フェニルオキシ)酢酸

TLC: Rf 0.36 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.45-6.85 (m, 9H), 6.53 (s, 2H), 4.84-4.61 (m, 3H), 4.39-4.20 (m, 1H), 3.95-3.37 (m, 12H), 3.09-2.68 (m, 2H)。

#### 15 実施例 5 (70)

(4-(N-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(2-フェニルエチル)アミノメチル)フェニルオキシ)酢酸

TLC: Rf 0.36 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

- 20 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.42-6.81 (m, 9H), 6.49 (s, 2H), 4.83-4.58 (m, 3H), 4.36-4.18 (m, 1H), 3.85-3.36 (m, 8H), 3.09-2.68 (m, 2H), 2.16-1.95 (m, 3H)。

#### 実施例 5 (71)

(4-(N-(3, 5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(2-フェニルエチル)アミノメチル)フェニルオキシ)酢酸

- 25 TLC: Rf 0.36 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.39-6.78 (m, 9H), 6.50-6.31 (m, 3H), 4.79-4.56 (m, 3H), 4.30-4.12 (m, 1H), 3.82-3.52 (m, 7H), 3.44-3.30 (m, 1H), 3.03-2.84 (m, 2H)。

実施例 5 (72)

(4-(N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニル-1-メチルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)酢酸

5 TLC : Rf 0.33 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.50-6.80 (m, 9H), 6.59 (s, 2H), 4.80-4.00 (m, 3H), 4.63 (s, 2H), 4.00-3.60 (m, 9H), 2.50-1.60 (m, 4H), 1.40-1.10 (m, 3H)。

実施例 5 (73)

10 (4-(N-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-フェニル-1-メチルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)酢酸

TLC : Rf 0.33 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.40-6.80 (m, 9H), 6.53 (s, 2H), 4.80-4.00 (m, 3H), 4.59 (s, 2H), 4.00-3.60 (m, 6H), 2.80-1.60 (m, 7H), 1.40-1.20 (m, 3H)。

実施例 5 (74)

(4-(N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニル-2-メチルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)酢酸

20 TLC : Rf 0.33 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.40-6.80 (m, 9H), 6.57 (s, 2H), 5.00-4.40 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.00-3.60 (m, 9H), 3.60-1.80 (m, 5H), 1.00-0.70 (m, 3H)。

実施例 5 (75)

25 (4-(N-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-フェニル-2-メチルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)酢酸

TLC: Rf 0.33 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-6.80 (m, 9H), 6.51 (s, 2H), 5.00-4.40 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.90-3.60 (m, 6H), 3.60-1.80 (m, 8H), 1.00-0.60 (m, 3H).

#### 5 実施例 5 (76)

(4-(N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルブチル)アミノメチル)フェニルオキシ)酢酸

TLC: Rf 0.33 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-6.80 (m, 9H), 6.55 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.70-4.30 (m, 2H), 3.90-3.60 (m, 9H), 3.60-1.70 (m, 5H), 1.40-1.00 (m, 3H).

#### 実施例 5 (77)

(4-(N-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルブチル)アミノメチル)フェニルオキシ)酢酸

15 TLC: Rf 0.33 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-6.80 (m, 9H), 6.49 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.70-4.30 (m, 2H), 3.90-2.30 (m, 9H), 2.20-1.70 (m, 5H), 1.40-1.00 (m, 3H).

#### 実施例 5 (78)

20 4-(N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)安息香酸

TLC: Rf 0.51 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.14-8.06 (m, 2H), 7.45-6.88 (m, 7H), 6.59 (s, 2H), 4.87-4.50 (m, 2H), 3.96-3.09 (m, 11H), 2.78-2.33 (m, 2H), 2.18-1.78 (m, 2H).

25

#### 実施例 5 (79)

4-(N-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-

(3-フェニルプロピル) アミノメチル) 安息香酸

TLC: Rf 0.49 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.14-8.05 (m, 2H), 7.47-6.85 (m, 7H), 6.53 (s, 2H), 4.87-4.50 (m, 2H), 3.89-3.09 (m, 8H), 2.78-2.38 (m, 2H), 2.18-1.70 (m, 5H).

5

#### 実施例 5 (80)

4- (N- (3, 5-ジメトキシフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) 安息香酸

TLC: Rf 0.46 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.09-8.05 (m, 2H), 7.44-6.92 (m, 7H), 6.55-6.43 (m, 3H), 4.85-4.45 (m, 2H), 3.89-3.61 (m, 6H), 3.58-3.10 (m, 2H), 2.78-2.35 (m, 2H), 2.08-1.75 (m, 2H).

#### 実施例 5 (81)

15 4- (N- (3, 4, 5-トリエトキシフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) 安息香酸

TLC: Rf 0.44 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.10-8.05 (m, 2H), 7.46-6.90 (m, 7H), 6.58 (s, 2H), 4.89-4.47 (m, 2H), 4.18-3.76 (m, 6H), 3.61-3.10 (m, 2H), 2.78-2.30 (m, 2H), 2.08-1.72 (m, 2H), 1.58-1.25 (m, 9H).

#### 実施例 5 (82)

3- (N- (3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) 安息香酸

25 TLC: Rf 0.44 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.06-7.94 (m, 2H), 7.62-6.90 (m, 7H), 6.63 (s, 2H), 4.90-4.43 (m, 2H), 3.96-3.64 (m, 9H), 3.62-3.11 (m, 2H), 2.78-2.32 (m, 2H), 2.11-1.79 (m, 2H).



実施例 5 (83)

3- (N- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) 安息香酸

- 5 TLC : Rf 0.44 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.06-7.94 (m, 2H), 7.66-6.90 (m, 7H), 6.56 (s, 2H), 4.90-4.43 (m, 2H), 3.90-3.10 (m, 8H), 2.78-2.32 (m, 2H), 2.17-1.79 (m, 5H).

実施例 5 (84)

- 10 3- (N- (3, 5-ジメトキシフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) 安息香酸

TLC : Rf 0.45 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.08-7.86 (m, 2H), 7.63-6.92 (m, 7H), 6.56-6.43 (m, 3H), 4.86-4.48 (m, 2H), 3.88-3.63 (m, 6H), 3.57-3.15 (m, 2H), 2.72-2.37 (m, 2H),  
 15 2.09-1.76 (m, 2H).

実施例 5 (85)

3- (N- (3, 4, 5-トリエトキシフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) 安息香酸

- 20 TLC : Rf 0.50 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.06-7.92 (m, 2H), 7.63-6.92 (m, 7H), 6.61 (s, 2H), 4.90-4.46 (m, 2H), 4.15-3.84 (m, 6H), 3.63-3.09 (m, 2H), 2.78-2.26 (m, 2H), 2.09-1.78 (m, 2H),  
 1.51-1.29 (m, 9H).

- 25 実施例 5 (86)

(4- (N- (3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 酢酸

TLC: Rf 0.59 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35-6.89 (m, 9H), 6.58 (s, 2H), 4.69, 4.51 (s, 2H), 3.89-3.19 (m, 13H), 2.65, 2.43 (s, 2H), 2.05-1.77 (m, 2H).

#### 5 実施例 5 (87)

(4-(N-(3, 5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

TLC: Rf 0.59 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.32-6.95 (m, 9H), 6.50-6.44 (m, 3H), 4.70, 4.46 (s, 2H), 3.78, 3.68 (s, 6H), 3.64 (s, 2H), 3.50, 3.16 (s, 2H), 2.64, 2.40 (s, 2H), 1.97, 1.83 (s, 2H).

#### 実施例 5 (88)

(4-(N-(4-ジフルオロメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

15 TLC: Rf 0.57 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.43-6.90 (m, 13H), 6.51 (t, J=75 Hz, 1H), 4.72, 4.47 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.49, 3.14 (s, 2H), 2.64, 2.41 (s, 2H), 2.04-1.75 (m, 2H).

#### 実施例 5 (89)

20 (4-(N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-(2-メチルフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

TLC: Rf 0.51 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37-6.78 (m, 8H), 6.59 (s, 2H), 4.82-4.42 (m, 2H), 3.99-3.42 (m, 12H), 3.39-3.08 (m, 1H), 2.71-2.05 (m, 5H), 2.03-1.68 (m, 2H).

25

#### 実施例 5 (90)

(4-(N-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-

— (3— (2—メチルフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニル) 酢酸  
 T L C : R f 0.47 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.37-6.78 (m, 8H), 6.53 (s, 2H), 4.81-4.42 (m, 2H), 3.90-3.14 (m, 10H), 2.77-1.67 (m, 10H)。

5

#### 実施例 5 (9 1)

(4— (N— (3, 5—ジメトキシフェニルカルボニル) —N— (3— (2—メチルフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニル) 酢酸  
 T L C : R f 0.44 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.36-6.82 (m, 8H), 6.53-6.42 (m, 3H), 4.80-4.41 (m, 2H), 3.95-3.47 (m, 9H), 3.31-3.14 (m, 1H), 2.69-2.52 (m, 1H), 2.43-2.09 (m, 4H), 2.01-1.69 (m, 2H)。

#### 実施例 5 (9 2)

- 15 (4— (N— (3, 4, 5—トリメトキシフェニルカルボニル) —N— (3— (3—メチルフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニル) 酢酸  
 T L C : R f 0.40 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.39-6.69 (m, 8H), 6.59 (s, 2H), 4.80-4.41 (m, 2H), 3.97-3.06 (m, 13H), 2.71-2.09 (m, 5H), 2.08-1.75 (m, 2H)。

20

#### 実施例 5 (9 3)

(4— (N— (3, 5—ジメトキシ—4—メチルフェニルカルボニル) —N— (3— (3—メチルフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニル) 酢酸  
 T L C : R f 0.40 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

- 25 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.36-6.64 (m, 8H), 6.52 (m, 2H), 4.80-4.39 (m, 2H), 3.89-3.40 (m, 9H), 3.30-3.09 (m, 1H), 2.71-1.74 (m, 10H)。

実施例 5 (94)

(4-(N-(3, 5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-(3-メチルフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

TLC: Rf 0.40 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.27-6.72 (m, 8H), 6.52-6.39 (m, 3H), 4.76-4.39 (m, 2H), 3.87-3.59 (m, 8H), 3.56-3.40 (m, 1H), 3.24-3.06 (m, 1H), 2.66-2.52 (m, 1H), 2.42-2.19 (m, 4H), 2.05-1.72 (m, 2H)。

実施例 5 (95)

- 10 (4-(N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-(4-メチルフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

TLC: Rf 0.40 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35-6.77 (m, 8H), 6.58 (s, 2H), 4.76-4.41 (m, 2H), 3.92-3.39 (m, 12H), 3.34-3.10 (m, 1H), 2.69-2.18 (m, 5H), 2.09-1.78 (m, 2H)。

15

実施例 5 (96)

(4-(N-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-(4-メチルフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

TLC: Rf 0.42 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

- 20 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35-6.75 (m, 8H), 6.52 (s, 2H), 4.78-4.39 (m, 2H), 3.88-3.08 (m, 10H), 2.70-1.72 (m, 10H)。

実施例 5 (97)

(4-(N-(3, 5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-(4-メチルフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

25

TLC: Rf 0.42 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.29-6.79 (m, 8H), 6.51-6.41 (m, 3H), 4.78-4.39 (m, 2H),

3.86-3.59 (m, 8H), 3.56-3.38 (m, 1H), 3.26-3.06 (m, 1H), 2.68-2.51 (m, 1H),  
2.44-2.27 (m, 4H), 2.06-1.72 (m, 2H)。

#### 実施例 5 (98)

- 5 (4-(N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-  
-(2-メトキシフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸  
TLC: Rf 0.41 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);  
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.27-7.05 (m, 6H), 6.98-6.76 (m, 2H), 6.59 (s, 2H), 4.79-4.46  
(m, 2H), 3.93-3.45 (m, 15H), 3.33-3.10 (m, 1H), 2.72-2.36 (m, 2H), 2.07-1.77 (m,  
10 2H)。

#### 実施例 5 (99)

- (4-(N-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-  
-(3-(2-メトキシフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢  
15 酸  
TLC: Rf 0.37 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);  
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.26-7.03 (m, 6H), 6.96-6.71 (m, 2H), 6.53 (s, 2H), 4.79-4.42  
(m, 2H), 3.89-3.44 (m, 12H), 3.29-3.09 (m, 1H), 2.72-2.34 (m, 2H), 2.16-1.72 (m,  
5H)。

20

#### 実施例 5 (100)

- (4-(N-(3, 5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-(2-  
メトキシフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸  
TLC: Rf 0.34 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);  
25 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.32-7.03 (m, 6H), 6.96-6.74 (m, 2H), 6.56-6.40 (m, 3H),  
4.79-4.41 (m, 2H), 3.87-3.39 (m, 12H), 3.23-3.04 (m, 1H), 2.70-2.32 (m, 2H),  
2.01-1.72 (m, 2H)。

実施例 5 (101)

(4-(N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-  
- (3-メトキシフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニル) 酢酸

- 5 T L C : R f 0.32 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.30-7.03 (m, 5H), 6.83-6.45 (m, 5H), 4.77-4.41 (m, 2H),  
3.95-3.42 (m, 15H), 3.35-3.09 (m, 1H), 2.70-2.29 (m, 2H), 2.08-1.76 (m, 2H)。

実施例 5 (102)

- 10 (4-(N-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-  
- (3-(3-メトキシフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニル) 酢  
酸

T L C : R f 0.32 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.37-7.03 (m, 5H), 6.85-6.42 (m, 5H), 4.78-4.39 (m, 2H),

- 15 3.88-3.39 (m, 12H), 3.33-3.07 (m, 1H), 2.72-2.23 (m, 2H), 2.14-1.70 (m, 5H)。

実施例 5 (103)

(4-(N-(3, 5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-(3-  
-メトキシフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニル) 酢酸

- 20 T L C : R f 0.32 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.35-7.03 (m, 6H), 6.85-6.40 (m, 5H), 4.78-4.39 (m, 2H),  
3.86-3.60 (m, 11H), 3.58-3.40 (m, 1H), 3.29-3.04 (m, 1H), 2.68-2.30 (m, 2H),  
2.04-1.70 (m, 2H)。

実施例 5 (104)

(4-(N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-  
- (4-メトキシフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニル) 酢酸

TLC: Rf 0.32 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35-6.65 (m, 8H), 6.58 (s, 2H), 4.78-4.39 (m, 2H), 3.90-3.39 (m, 15H), 3.30-2.99 (m, 1H), 2.68-2.19 (m, 2H), 2.09-1.71 (m, 2H)。

5 実施例 5 (105)

(4-(N-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-(4-メトキシフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

TLC: Rf 0.34 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);  
 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38-6.67 (m, 8H), 6.52 (s, 2H), 4.78-4.40 (m, 2H), 3.89-3.39 (m, 12H), 3.29-3.01 (m, 1H), 2.68-2.23 (m, 2H), 2.17-1.72 (m, 5H)。

実施例 5 (106)

15 (4-(N-(3, 5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-(4-メトキシフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

TLC: Rf 0.39 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38-6.69 (m, 8H), 6.58-6.40 (m, 3H), 4.78-4.38 (m, 2H), 3.84-3.38 (m, 11H), 3.57-3.36 (m, 1H), 3.23-3.07 (m, 1H), 2.63-2.25 (m, 2H), 2.02-1.69 (m, 2H)。

20

実施例 5 (107)

(4-(N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-(2-クロロフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

TLC: Rf 0.41 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);  
 25 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37-6.89 (m, 8H), 6.59 (s, 2H), 4.81-4.45 (m, 2H), 3.96-3.15 (m, 13H), 2.87-2.44 (m, 2H), 2.09-1.78 (m, 2H)。

実施例 5 (108)

(4-(N-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-(2-クロロフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸  
TLC: Rf 0.41 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35-6.84 (m, 8H), 6.56-6.49 (m, 2H), 4.80-4.44 (m, 2H), 3.87-3.10 (m, 10H), 2.90-2.34 (m, 2H), 2.11-1.75 (m, 5H)。

実施例 5 (109)

- (4-(N-(3, 5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-(2-クロロフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸  
TLC: Rf 0.54 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);  
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37-6.90 (m, 8H), 6.55-6.42 (m, 3H), 4.79-4.43 (m, 2H), 3.86-3.14 (m, 10H), 2.83-2.45 (m, 2H), 2.04-1.76 (m, 2H)。

15 実施例 5 (110)

- (4-(N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-(3-クロロフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸  
TLC: Rf 0.54 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);  
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.32-6.80 (m, 8H), 6.59 (s, 2H), 4.80-4.45 (m, 2H), 3.96-3.11 (m, 13H), 2.73-2.27 (m, 2H), 2.08-1.74 (m, 2H)。

実施例 5 (111)

- (4-(N-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-(3-クロロフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸  
25 TLC: Rf 0.53 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);  
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.30-6.74 (m, 8H), 6.52 (s, 2H), 4.79-4.42 (m, 2H), 3.82-3.12 (m, 10H), 2.74-1.68 (m, 7H)。



実施例 5 (112)

(4-(N-(3, 5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-(3-クロロフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

- 5 TLC: Rf 0.43 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.33-6.79 (m, 8H), 6.49 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 4.75-4.42 (m, 2H), 3.86-3.61 (m, 8H), 3.63-3.08 (m, 2H), 2.69-2.29 (m, 2H), 2.02-1.70 (m, 2H)。

実施例 5 (113)

- 10 (4-(N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-(4-クロロフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

TLC: Rf 0.48 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.30-6.77 (m, 8H), 6.59 (s, 2H), 4.76-4.39 (m, 2H), 3.97-3.06 (m, 13H), 2.73-1.71 (m, 4H)。

15

実施例 5 (114)

(4-(N-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-(4-クロロフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸  
 TLC: Rf 0.49 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

- 20 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.30-6.76 (m, 8H), 6.52 (s, 2H), 4.77-4.43 (m, 2H), 3.87-2.97 (m, 10H), 2.69-2.24 (m, 2H), 2.14-1.70 (m, 5H)。

実施例 5 (115)

(4-(N-(3, 5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-(4-クロロフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸  
 TLC: Rf 0.59 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

- 25 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.29-6.80 (m, 8H), 6.54-6.42 (m, 3H), 4.77-4.42 (m, 2H),

3.85-3.61 (m, 8H), 3.54-3.07 (m, 2H), 2.67-2.29 (m, 2H), 2.01-1.71 (m, 2H)。

実施例 5 (116)

- (4- (N- (3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル) -N- (3  
5 - (2-フルオロフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニル) 酢酸  
TLC: Rf 0.33 (ジクロロメタン: メタノール= 9 : 1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.32-6.85 (m, 8H), 6.59 (s, 2H), 4.78-4.42 (m, 2H), 3.94-3.41  
(m, 12H), 3.22 (m, 1H), 2.79-2.36 (m, 2H), 2.08-1.77 (m, 2H)。

10 実施例 5 (117)

- (4- (N- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル) -N-  
- (3- (2-フルオロフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニル) 酢  
酸  
TLC: Rf 0.33 (ジクロロメタン: メタノール= 9 : 1) ;  
15 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38-6.82 (m, 8H), 6.52 (s, 2H), 4.78-4.42 (m, 2H), 3.89-3.41  
(m, 9H), 3.20 (m, 1H), 2.77-2.34 (m, 2H), 2.11-1.75 (m, 5H)。

実施例 5 (118)

- (4- (N- (3, 5-ジメトキシフェニルカルボニル) -N- (3- (2  
20 -フルオロフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニル) 酢酸  
TLC: Rf 0.33 (ジクロロメタン: メタノール= 9 : 1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35-6.87 (m, 8H), 6.57-6.40 (m, 3H), 4.71 (m, 1H), 4.48 (m,  
1H), 3.83-3.59 (m, 8H), 3.51 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.43 (m, 1H),  
2.05-1.76 (m, 2H)。

25

実施例 5 (119)

- (4- (N- (3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル) -N- (3

— (3-フルオロフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニル) 酢酸

TLC : Rf 0.33 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.35-6.64 (m, 8H), 6.59 (s, 2H), 4.81-4.42 (m, 2H), 3.92-3.06 (m, 13H), 2.78-2.23 (m, 2H), 2.10-1.71 (m, 2H)。

5

#### 実施例 5 (120)

(4-(N-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-(3-フルオロフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニル) 酢酸

10 TLC : Rf 0.33 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.37-6.57 (m, 8H), 6.52 (s, 2H), 4.81-4.42 (m, 2H), 3.89-3.32 (m, 9H), 3.20 (m, 1H), 2.74-2.25 (m, 2H), 2.12-1.64 (m, 5H)。

#### 実施例 5 (121)

15 (4-(N-(3, 5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-(3-フルオロフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニル) 酢酸

TLC : Rf 0.33 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.39-6.55 (m, 8H), 6.53-6.40 (m, 3H), 4.71 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.84-3.59 (m, 8H), 3.49 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.39 (m, 1H),  
20 2.02-1.70 (m, 2H)。

#### 実施例 5 (122)

(4-(N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(4-(4-フルオロフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニル) 酢酸

25 TLC : Rf 0.33 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.31-6.80 (m, 8H), 6.59 (s, 2H), 4.79-4.38 (m, 2H), 3.91-3.37 (m, 12H), 3.20 (m, 1H), 2.72-2.20 (m, 2H), 2.04-1.69 (m, 2H)。

実施例 5 (123)

(4-(N-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-(4-フルオロフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

5 酸

TLC: Rf 0.33 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37-6.79 (m, 8H), 6.51 (s, 2H), 4.78-4.41 (m, 2H), 3.89-3.37 (m, 9H), 3.19 (m, 1H), 2.70-2.22 (m, 2H), 2.16-1.67 (m, 5H)。

10 実施例 5 (124)

(4-(N-(3, 5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-(4-フルオロフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

TLC: Rf 0.33 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37-6.79 (m, 8H), 6.55-6.40 (m, 3H), 4.70 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.83-3.54 (m, 8H), 3.47 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.01-1.68 (m, 2H)。

実施例 5 (125)

20 (4-(N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-(インドール-3-イル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

TLC: Rf 0.50 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.02 (s, 1H), 7.63-6.87 (m, 9H), 6.59 (s, 2H), 4.76-4.41 (m, 2H), 3.83-3.16 (m, 13H), 2.85-1.74 (m, 4H)。

25 実施例 5 (126)

(4-(N-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-(インドール-3-イル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

酸

TLC: Rf 0.50 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.08-7.93 (m, 1H), 7.62-6.86 (m, 9H), 6.54 (s, 2H), 4.77-4.42 (m, 2H), 3.79-3.16 (m, 10H), 2.85-2.47 (m, 2H), 2.14-1.81 (m, 5H).

5

実施例 5 (127)

(4-(N-(3, 5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-(インドール-3-イル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

TLC: Rf 0.46 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.06-7.93 (m, 1H), 7.62-6.99, 6.95-6.87, 6.66-6.57 (m, 9H), 6.52-6.45 (m, 3H), 4.74-4.39 (m, 2H), 3.79-3.17 (m, 10H), 2.84-2.47 (m, 2H), 2.12-1.80 (m, 2H).

実施例 5 (128)

15 (4-(N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-(3-トリフルオロメチルフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

TLC: Rf 0.35 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.48-7.07 (m, 8H), 6.60 (s, 2H), 4.79-4.43 (m, 2H), 3.90-3.39 (m, 12H), 3.22 (m, 1H), 2.79-2.35 (m, 2H), 2.09-1.74 (m, 2H).

実施例 5 (129)

25 (4-(N-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-(3-(3-トリフルオロメチルフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

TLC: Rf 0.35 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.51-7.07 (m, 8H), 6.53 (s, 2H), 4.80-4.43 (m, 2H), 3.90-3.39

(m, 9H), 3.22 (m, 1H), 2.79-2.36 (m, 2H), 2.19-1.77 (m, 5H)。

#### 実施例 5 (130)

- (4 - (N - (3, 5 -ジメトキシフェニルカルボニル) -N - (3 - (3  
5 -トリフルオロメチルフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニル) 酢酸  
TLC : Rf 0.35 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.52-7.03 (m, 8H), 6.54-6.41 (m, 3H), 4.66 (m, 1H), 4.48 (m,  
1H), 3.83-3.61 (m, 8H), 3.50 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.44 (m, 1H),  
2.02-1.56 (m, 2H)。

10

#### 実施例 5 (131)

- (4 - (N - (3, 4, 5 -トリメトキシフェニルカルボニル) -N - (3  
- (4 -トリフルオロメチルフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニル)  
酢酸  
15 TLC : Rf 0.35 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.58-7.00 (m, 8H), 6.60 (s, 2H), 4.80-4.43 (m, 2H), 3.96-3.60  
(m, 11H), 3.59-3.09 (m, 2H), 2.81-2.40 (m, 2H), 2.19-1.79 (m, 2H)。

#### 実施例 5 (132)

- (4 - (N - (3, 5 -ジメトキシ-4 -メチルフェニルカルボニル) -N  
20 - (3 - (4 -トリフルオロメチルフェニル) プロピル) アミノメチル) フェ  
ニル) 酢酸  
TLC : Rf 0.35 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.59-6.95 (m, 8H), 6.53 (s, 2H), 4.80-4.37 (m, 2H), 3.90-3.32  
25 (m, 9H), 3.21 (m, 1H), 2.79-2.34 (m, 2H), 2.16-1.70 (m, 5H)。

#### 実施例 5 (133)

- (4-(N-(3, 5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸  
 T L C : R f 0.35 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.59-6.96 (m, 8H), 6.54-6.40 (m, 3H), 4.71 (m, 1H), 4.48 (m,  
 5 1H), 3.85-3.62 (m, 8H), 3.49 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.45 (m, 1H),  
 2.06-1.75 (m, 2H)。

#### 実施例 5 (134)

- 3-(4-(N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-  
 10 (3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)プロパン酸  
 T L C : R f 0.53 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.36-6.85 (m, 9H), 6.60 (s, 2H), 4.78-4.41 (m, 2H), 3.97-3.03  
 (m, 11H), 3.00-2.89 (m, 2H), 2.73-2.31 (m, 4H), 2.09-1.74 (m, 2H)。

#### 15 実施例 5 (135)

- 3-(4-(N-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-  
 -N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)プロパン酸  
 T L C : R f 0.49 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38-6.84 (m, 9H), 6.53 (s, 2H), 4.77-4.41 (m, 2H), 3.90-3.38  
 20 (m, 7H), 3.34-3.09 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.76-2.52 (m, 3H), 2.52-2.32 (m, 1H),  
 2.17-1.66 (m, 5H)。

#### 実施例 5 (136)

- 3-(4-(N-(3, 5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-  
 25 フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)プロパン酸  
 T L C : R f 0.47 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38-6.89 (m, 9H), 6.57-6.41 (m, 3H), 4.75-4.38 (m, 2H),

3.86-3.59 (m, 6H), 3.56-3.38 (m, 1H), 3.29-3.05 (m, 1H), 3.00-2.89 (m, 2H), 2.75-2.51 (m, 3H), 2.49-2.34 (m, 1H), 2.08-1.73 (m, 2H)。

#### 実施例 5 (137)

- 5 3-(4-(N-(3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)プロパン酸  
TLC: Rf 0.42 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);  
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.36-6.88 (m, 11H), 4.78-4.40 (m, 2H), 3.57-3.09 (m, 2H), 2.99-2.89 (m, 2H), 2.71-2.29 (m, 4H), 2.18 (s, 6H), 2.00-1.72 (m, 2H)。

10

#### 実施例 5 (138)

- 4-(4-(N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)ブタン酸  
TLC: Rf 0.64 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);  
15 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-6.90 (m, 9H), 6.50 (s, 2H), 4.79-4.42 (m, 2H), 3.98-3.11 (m, 11H), 2.79-2.27 (m, 6H), 2.10-1.78 (m, 4H)。

#### 実施例 5 (139)

- 4-(4-(N-(3, 5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)ブタン酸  
20 TLC: Rf 0.59 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);  
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.33-6.92 (m, 9H), 6.51 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 4.70-4.45 (m, 2H), 3.78, 3.70 (s, 6H), 3.56-3.43, 3.24-3.09 (m, 2H), 2.69-2.34 (m, 6H), 2.04-1.75 (m, 4H)。

25

#### 実施例 5 (140)

- 4-(4-(N-(3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニルカルボニル)



—N— (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) ブタン酸

TLC: Rf 0.56 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35-6.88 (m, 11H), 4.76-4.40 (m, 2H), 3.56-3.09 (m, 2H), 2.68-2.34 (m, 6H), 2.18 (s, 6H), 2.00-1.74 (m, 4H)。

5

#### 実施例 5 (141)

4- (4- (N- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)

—N— (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) ブタン酸

TLC: Rf 0.59 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37-6.83 (m, 9H), 6.54 (s, 2H), 4.78-4.39 (m, 2H), 3.87-3.03 (m, 8H), 2.75-2.52 (m, 3H), 2.50-2.29 (m, 3H), 2.14-1.72 (m, 7H)。

#### 実施例 6 (1) ~ 6 (127)

- 参考例 1 で製造した化合物または相当するアルデヒド化合物、および 3-フェニルプロピルアミンまたは相当するアミン化合物を用いて、参考例 3 → 実施例 4 → 実施例 5 と同様の操作をし、以下に示す本発明化合物を得た。
- 15

#### 実施例 6 (1)

- 2- (4- (N- (2-メトキシフェニルカルボニル) —N— (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸
- 20

HPLC 保持時間 (分): 4.06;

Mass データ: 959 (2M+H)<sup>+</sup>, 480 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 実施例 6 (2)

- 25 2- (4- (N- (3-メトキシフェニルカルボニル) —N— (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

HPLC 保持時間 (分): 4.09;

Mass データ : 959 (2M+H)<sup>+</sup>, 480 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (3)

- 2 - (4 - (N - (4 - メトキシフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニ  
5 ルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

HPLC 保持時間 (分) : 4.07 ;

Mass データ : 959 (2M+H)<sup>+</sup>, 480 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (4)

- 10 2 - (4 - (N - (4 - エトキシフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニ  
ルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

HPLC 保持時間 (分) : 4.18 ;

Mass データ : 987 (2M+H)<sup>+</sup>, 494 (M+H)<sup>+</sup>。

- 15 実施例 6 (5)

2 - (4 - (N - (4 - ベンジルオキシフェニルカルボニル) - N - (3 -  
フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

HPLC 保持時間 (分) : 4.33 ;

Mass データ : 556 (M+H)<sup>+</sup>。

20

実施例 6 (6)

2 - (4 - (N - (4 - イソプロピルオキシフェニルカルボニル) - N - (3  
- フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

HPLC 保持時間 (分) : 4.24 ;

- 25 Mass データ : 508 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (7)

2- (4- (N- (4-ジフルオロメトキシフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

HPLC保持時間 (分) : 4.12 ;

Massデータ : 516 (M+H)<sup>+</sup>.

5

実施例 6 (8)

2- (4- (N- (4-トリフルオロメトキシフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

HPLC保持時間 (分) : 4.27 ;

10 Massデータ : 534 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (9)

2- (4- (N- (4-トリフルオロメチルフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

15 HPLC保持時間 (分) : 4.25 ;

Massデータ : 518 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (10)

2- (4- (N- (4-メチルチオフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

20 HPLC保持時間 (分) : 4.18 ;

Massデータ : 991 (2M+H)<sup>+</sup>, 496 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (11)

25 2- (4- (N- (2-メチルフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

HPLC保持時間 (分) : 4.14 ;

M a s s データ : 927 (2M+H)<sup>+</sup>, 464 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (12)

- 2 - (4 - (N - (3 - メチルフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニル  
5 プロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

H P L C 保持時間 (分) : 4.18 ;

M a s s データ : 927 (2M+H)<sup>+</sup>, 464 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (13)

- 10 2 - (4 - (N - (4 - メチルフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニル  
プロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

H P L C 保持時間 (分) : 4.18 ;

M a s s データ : 927 (2M+H)<sup>+</sup>, 464 (M+H)<sup>+</sup>。

- 15 実施例 6 (14)

2 - (4 - (N - (4 - エチルフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニル  
プロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

H P L C 保持時間 (分) : 4.26 ;

M a s s データ : 955 (2M+H)<sup>+</sup>, 478 (M+H)<sup>+</sup>。

20

実施例 6 (15)

2 - (4 - (N - (4 - イソプロピルフェニルカルボニル) - N - (3 - フェ  
ニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

H P L C 保持時間 (分) : 4.35 ;

- 25 M a s s データ : 983 (2M+H)<sup>+</sup>, 492 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (16)

2- (4- (N- (2-フルオロフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

HPLC保持時間 (分) : 4.10 ;

Mass データ : 935 (2M+H)<sup>+</sup>, 468 (M+H)<sup>+</sup>.

5

#### 実施例 6 (17)

2- (4- (N- (3-フルオロフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

HPLC保持時間 (分) : 4.11 ;

10 Mass データ : 935 (2M+H)<sup>+</sup>, 468 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 実施例 6 (18)

2- (4- (N- (4-フルオロフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

15 HPLC保持時間 (分) : 4.11 ;

Mass データ : 935 (2M+H)<sup>+</sup>, 468 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 実施例 6 (19)

2- (4- (N- (4- (N, N-ジプロピルアミノスルホニル) フェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

20 HPLC保持時間 (分) : 4.28 ;

Mass データ : 613 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 実施例 6 (20)

2- (4- (N- (4-メトキシ-3-クロロフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

HPLC保持時間 (分) : 4.16 ;

Massデータ : 514 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (21)

- 5 2- (4- (N- (4-メトキシ-3-ニトロフェニルカルボニル) -N-  
(3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

HPLC保持時間 (分) : 4.03 ;

Massデータ : 525 (M+H)<sup>+</sup>.

10 実施例 6 (22)

- 2- (4- (N- (3-メトキシ-4-メチルフェニルカルボニル) -N-  
(3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

HPLC保持時間 (分) : 4.22 ;

Massデータ : 987 (2M+H)<sup>+</sup>, 494 (M+H)<sup>+</sup>.

15

実施例 6 (23)

- 2- (4- (N- (2-メトキシ-4-メチルチオフェニルカルボニル) -  
N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

HPLC保持時間 (分) : 4.18 ;

- 20 Massデータ : 526 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (24)

- 2- (4- (N- (2-メトキシ-4-クロロフェニルカルボニル) -N-  
(3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

- 25 HPLC保持時間 (分) : 4.20 ;

Massデータ : 514 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (25)

2- (4- (N- (3, 4-ジメトキシフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

HPLC保持時間 (分) : 3.99 ;

- 5 Massデータ : 510 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (26)

2- (4- (N- (2, 4-ジメトキシフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

- 10 HPLC保持時間 (分) : 4.09 ;

Massデータ : 510 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (27)

2- (4- (N- (3, 5-ジメトキシフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

- 15 HPLC保持時間 (分) : 4.10 ;

Massデータ : 510 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (28)

2- (4- (N- (2, 3-ジメトキシフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

HPLC保持時間 (分) : 4.07 ;

Massデータ : 510 (M+H)<sup>+</sup>。

25 実施例 6 (29)

2- (4- (N- (2-クロロ-4, 5-ジメトキシフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

HPLC保持時間(分) : 4.08 ;

Massデータ : 544 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (30)

- 5 2-(4-(N-(2-クロロ-5-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

HPLC保持時間(分) : 4.25 ;

Massデータ : 995 (2M+H)<sup>+</sup>, 498 (M+H)<sup>+</sup>.

10 実施例 6 (31)

- 2-(4-(N-(2-メチル-4-クロロフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

HPLC保持時間(分) : 4.27 ;

Massデータ : 995 (2M+H)<sup>+</sup>, 498 (M+H)<sup>+</sup>.

15

実施例 6 (32)

- 2-(4-(N-(2-フルオロ-5-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

HPLC保持時間(分) : 4.17 ;

- 20 Massデータ : 963 (2M+H)<sup>+</sup>, 482 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (33)

- 2-(4-(N-(5-フルオロ-2-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

- 25 HPLC保持時間(分) : 4.15 ;

Massデータ : 963 (2M+H)<sup>+</sup>, 482 (M+H)<sup>+</sup>.



実施例 6 (34)

2- (4- (N- (2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニルカルボ  
 ニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸  
 HPLC保持時間 (分) : 4.27 ;

- 5 Mass データ : 536 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (35)

2- (4- (N- (3, 4-ジフルオロフェニルカルボニル) -N- (3-  
 フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

- 10 HPLC保持時間 (分) : 4.15 ;  
 Mass データ : 971 (2M+H)<sup>+</sup>, 486 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (36)

2- (4- (N- (4- (ピロール-1-イル) フェニルカルボニル) -N-  
 15 - (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

HPLC保持時間 (分) : 4.23 ;  
 Mass データ : 515 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (37)

- 20 2- (4- (N- (5-ブチルピリジン-2-イルカルボニル) -N- (3-  
 -フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

HPLC保持時間 (分) : 4.21 ;  
 Mass データ : 507 (M+H)<sup>+</sup>.

- 25 実施例 6 (38)

2- (4- (N- (2-クロロ-3-メチルフェニルカルボニル) -N- (3-  
 -フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

HPLC保持時間 (分) : 4.21 ;

Massデータ : 995 (2M+H)<sup>+</sup>, 498 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (39)

- 5 2 - (4 - (N - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

HPLC保持時間 (分) : 4.17 ;

Massデータ : 502 (M+H)<sup>+</sup>.

10 実施例 6 (40)

2 - (4 - (N - (5 - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) フラン - 2 - イルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

HPLC保持時間 (分) : 4.53 ;

- 15 Massデータ : 618 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (41)

2 - (4 - (N - (5 - (4 - クロロフェニル) フラン - 2 - イルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

- 20 HPLC保持時間 (分) : 4.46 ;

Massデータ : 550 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (42)

2 - (4 - (N - (5 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) フラン - 2 - イルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

- 25

HPLC保持時間 (分) : 4.43 ;

Massデータ : 584 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (43)

- 2 - (4 - (N - (ベンゾチオフェン-2-イルカルボニル) - N - (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸
- HPLC保持時間 (分) : 4.28 ;
- Massデータ : 506 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (44)

- 10 2 - (4 - (N - (インドール-5-イルカルボニル) - N - (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸
- HPLC保持時間 (分) : 4.06 ;
- Massデータ : 977 (2M+H)<sup>+</sup>, 489 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (45)

- 15 2 - (4 - (N - (4-ジフルオロメトキシフェニルカルボニル) - N - (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸
- HPLC保持時間 (分) : 4.07 ;
- Massデータ : 516 (M+H)<sup>+</sup>.

20

実施例 6 (46)

- 2 - (4 - (N - (4-ジメチルアミノフェニルカルボニル) - N - (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸
- HPLC保持時間 (分) : 3.67 ;
- 25 Massデータ : 985 (2M+H)<sup>+</sup>, 493 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (47)

2- (4- (N- (4-メチルスルホニルフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

HPLC保持時間 (分) : 3.82 ;

Massデータ : 528 (M+H)<sup>+</sup>.

5

#### 実施例 6 (48)

2- (4- (N- (4-ニトロフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

HPLC保持時間 (分) : 4.02 ;

10 Massデータ : 989 (2M+H)<sup>+</sup>, 495 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 実施例 6 (49)

2- (4- (N- (4-メチルカルボニルフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

15 HPLC保持時間 (分) : 3.93 ;

Massデータ : 983 (2M+H)<sup>+</sup>, 492 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 実施例 6 (50)

2- (4- (N- (3-ジメチルアミノフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

20 HPLC保持時間 (分) : 3.55 ;

Massデータ : 479 (M - Me + H)<sup>+</sup>.

#### 実施例 6 (51)

25 2- (4- (N- (3-カルボキシフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

HPLC保持時間 (分) : 3.76 ;

Massデータ：987 (2M+H)<sup>+</sup>, 494 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (52)

- 2- (4- (N- (3-クロロフェニルカルボニル) -N- (3-フェニル  
5 プロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

HPLC保持時間 (分) : 4.13 ;

Massデータ : 967 (2M+H)<sup>+</sup>, 484 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (53)

- 10 2- (4- (N- (2-クロロフェニルカルボニル) -N- (3-フェニル  
プロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

HPLC保持時間 (分) : 4.07 ;

Massデータ : 967 (2M+H)<sup>+</sup>, 484 (M+H)<sup>+</sup>。

15 実施例 6 (54)

- 2- (4- (N- (4-メトキシ-3-シクロペンチルオキシフェニルカル  
ボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香  
酸

HPLC保持時間 (分) : 4.20 ;

- 20 Massデータ : 564 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (55)

- 2- (4- (N- (2-メトキシ-5-クロロフェニルカルボニル) -N-  
(3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

- 25 HPLC保持時間 (分) : 4.12 ;

Massデータ : 514 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (56)

2- (4- (N- (2-メトキシ-5-フルオロフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

HPLC保持時間 (分) : 4.02 ;

- 5 Massデータ : 995 (2M+H)<sup>+</sup>, 498 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (57)

2- (4- (N- (2, 5-ジメトキシフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

- 10 HPLC保持時間 (分) : 3.99 ;

Massデータ : 510 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (58)

2- (4- (N- (4-メトキシ-3-フルオロフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

- 15

HPLC保持時間 (分) : 4.01 ;

Massデータ : 995 (2M+H)<sup>+</sup>, 498 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (59)

2- (4- (N- (2, 5-ジクロロフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

- 20

HPLC保持時間 (分) : 4.16 ;

Massデータ : 518 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (60)

2- (4- (N- (3, 5-ジクロロフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

- 25

HPLC保持時間(分) : 4.26 ;

Massデータ : 518 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (61)

- 5 2-(4-(N-(2-フルオロ-6-クロロフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

HPLC保持時間(分) : 4.09 ;

Massデータ : 502 (M+H)<sup>+</sup>。

10 実施例 6 (62)

- 2-(4-(N-(3, 4-ジフルオロフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

HPLC保持時間(分) : 4.07 ;

Massデータ : 971 (2M+H)<sup>+</sup>, 486 (M+H)<sup>+</sup>。

15

実施例 6 (63)

- 2-(4-(N-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

HPLC保持時間(分) : 3.91 ;

- 20 Massデータ : 539 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (64)

- 2-(4-(N-(1, 3-ジオキシインダン-5-イルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

- 25 HPLC保持時間(分) : 3.98 ;

Massデータ : 987 (2M+H)<sup>+</sup>, 494 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (65)

2- (4- (N- (3, 4-ジメチルフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

HPLC保持時間 (分) : 4.18 ;

- 5 Mass データ : 955 (2M+H)<sup>+</sup>, 478 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (66)

2- (4- (N- (3, 5-ジメチルフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

- 10 HPLC保持時間 (分) : 4.20 ;

Mass データ : 955 (2M+H)<sup>+</sup>, 478 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (67)

2- (4- (N- (3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

- 15 HPLC保持時間 (分) : 4.27 ;

Mass データ : 586 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (68)

2- (4- (N- (3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

- 20 HPLC保持時間 (分) : 3.91 ;

Mass データ : 987 (2M+H)<sup>+</sup>, 494 (M+H)<sup>+</sup>.

- 25 実施例 6 (69)

2- (4- (N- (2-クロロ-4, 5-ジフルオロフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸



HPLC保持時間 (分) : 4.12 ;

Massデータ : 520 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (70)

- 5 2- (4- (N- (3-トリフルオロメチル-4-メチルフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

HPLC保持時間 (分) : 4.22 ;

Massデータ : 532 (M+H)<sup>+</sup>.

10 実施例 6 (71)

- 2- (4- (N- (4-クロロフェニルメチルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

HPLC保持時間 (分) : 4.16 ;

Massデータ : 995 (2M+H)<sup>+</sup>, 498 (M+H)<sup>+</sup>.

15

実施例 6 (72)

- 2- (4- (N- (3-クロロフェニルメチルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

HPLC保持時間 (分) : 4.17 ;

- 20 Massデータ : 995 (2M+H)<sup>+</sup>, 498 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (73)

- 2- (4- (N- (2-クロロフェニルメチルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

- 25 HPLC保持時間 (分) : 4.15 ;

Massデータ : 995 (2M+H)<sup>+</sup>, 498 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (74)

2- (4- (N- (4-フルオロフェニルメチルカルボニル) -N- (4-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

HPLC保持時間 (分) : 4.09 ;

- 5 Massデータ : 963 (2M+H)<sup>+</sup>, 482 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (75)

2- (4- (N- (4-メチルフェニルメチルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

- 10 HPLC保持時間 (分) : 4.14 ;

Massデータ : 955 (2M+H)<sup>+</sup>, 478 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (76)

2- (4- (N- (4-ジメチルアミノフェニルメチルカルボニル) -N-

- 15 (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

HPLC保持時間 (分) : 3.48 ;

Massデータ : 507 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (77)

- 20 2- (4- (N- (4-トリフルオロメトキシフェニルメチルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

HPLC保持時間 (分) : 4.23 ;

Massデータ : 548 (M+H)<sup>+</sup>.

- 25 実施例 6 (78)

2- (4- (N- (4-メトキシフェニルメチルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

HPLC保持時間(分): 4.03;

Massデータ: 987 (2M+H)<sup>+</sup>, 494 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (79)

- 5 2-(4-(N-(3-メトキシフェニルメチルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

HPLC保持時間(分): 4.06;

Massデータ: 987 (2M+H)<sup>+</sup>, 494 (M+H)<sup>+</sup>.

10 実施例 6 (80)

- 2-(4-(N-(2-メトキシフェニルメチルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

HPLC保持時間(分): 4.09;

Massデータ: 987 (2M+H)<sup>+</sup>, 494 (M+H)<sup>+</sup>.

15

実施例 6 (81)

- 2-(4-(N-(2,3-ジメトキシフェニルメチルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

HPLC保持時間(分): 4.06;

- 20 Massデータ: 524 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (82)

- 2-(4-(N-(3,4-ジメトキシフェニルメチルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

- 25 HPLC保持時間(分): 3.93;

Massデータ: 524 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (83)

2- (4- (N- (2, 5-ジメトキシフェニルメチルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

HPLC保持時間 (分) : 4.07 ;

5 Massデータ : 524 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (84)

2- (4- (N- (3, 5-ジメトキシフェニルメチルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

10 HPLC保持時間 (分) : 4.04 ;

Massデータ : 524 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (85)

2- (4- (N- (1-フェニルプロピルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

15

HPLC保持時間 (分) : 4.26 ;

Massデータ : 985 (2M+H)<sup>+</sup>, 492 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (86)

20 (2- (4- (N- (4-ジフルオロメトキシフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) フェニル) 酢酸

HPLC保持時間 (分) : 4.09 ;

Massデータ : 530 (M+H)<sup>+</sup>.

25 実施例 6 (87)

(2- (4- (N- (2-ジフルオロメトキシフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) フェニル) 酢酸

HPLC保持時間(分) : 4.06 ;

Massデータ : 530 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 実施例 6 (88)

- 5 (2 - (4 - (N - (2 - メトキシ - 5 - クロロフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) フェニル) 酢酸  
HPLC保持時間(分) : 4.15 ;  
Massデータ : 528 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 10 実施例 6 (89)

(2 - (4 - (N - (2 - メチル - 5 - フルオロフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) フェニル) 酢酸  
HPLC保持時間(分) : 4.11 ;  
Massデータ : 991 (2M+H)<sup>+</sup>, 496 (M+H)<sup>+</sup>.

15

#### 実施例 6 (90)

- (2 - (4 - (N - (2, 5 - ジクロロフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) フェニル) 酢酸  
HPLC保持時間(分) : 4.21 ;  
20 Massデータ : 532 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 実施例 6 (91)

- (2 - (4 - (N - (2, 5 - ジメトキシフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) フェニル) 酢酸  
25 HPLC保持時間(分) : 4.03 ;  
Massデータ : 524 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (92)

(2-(4-(N-(2-クロロ-5-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)フェニル)酢酸

HPLC保持時間(分): 4.19;

5 Massデータ: 512 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (93)

(2-(4-(N-(2-メトキシ-5-フルオロフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)フェニル)酢酸

10 HPLC保持時間(分): 4.06;

Massデータ: 512 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (94)

(2-(4-(N-(3-クロロ-4-メトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)フェニル)酢酸

HPLC保持時間(分): 4.11;

Massデータ: 528 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (95)

20 (2-(4-(N-(3-メトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)フェニル)酢酸

HPLC保持時間(分): 4.18;

Massデータ: 508 (M+H)<sup>+</sup>.

25 実施例 6 (96)

(2-(4-(N-(2-クロロ-3-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)フェニル)酢酸

HPLC保持時間(分): 4.18;

Massデータ: 512 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (97)

- 5 (2-(4-(N-(2-フルオロ-6-クロフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)フェニル)酢酸

HPLC保持時間(分): 4.10;

Massデータ: 516 (M+H)<sup>+</sup>.

10 実施例 6 (98)

- (2-(4-(N-(3, 5-ジクロフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)フェニル)酢酸

HPLC保持時間(分): 4.30;

Massデータ: 532 (M+H)<sup>+</sup>.

15

実施例 6 (99)

- (2-(4-(N-(3, 5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)フェニル)酢酸

HPLC保持時間(分): 4.06;

- 20 Massデータ: 524 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (100)

- (2-(4-(N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)フェニル)酢酸

- 25 HPLC保持時間(分): 3.97;

Massデータ: 554 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (101)

(2-(4-(N-(3,5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)フェニル)酢酸

- 5 HPLC保持時間(分): 3.95;  
Massデータ: 508 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (102)

(2-(4-(N-(2,5-ジフルオロ-4-クロロフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)フェニル)酢酸

10 HPLC保持時間(分): 4.18;  
Massデータ: 534 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (103)

- 15 (2-(4-(N-(2-クロロ-4,5-ジフルオロフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)フェニル)酢酸
- HPLC保持時間(分): 4.16;  
Massデータ: 534 (M+H)<sup>+</sup>.

20 実施例 6 (104)

(2-(4-(N-(2-クロロ-4,5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)フェニル)酢酸

HPLC保持時間(分): 4.02;  
Massデータ: 558 (M+H)<sup>+</sup>.

25

実施例 6 (105)

(2-(4-(N-(3,4-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3



ーフェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) フェニル) 酢酸

HPLC保持時間 (分) : 3.93 ;

Massデータ : 524 (M+H)<sup>+</sup>.

5 実施例 6 (106)

(2- (4- (N- (4-クロロフェニルメチルカルボニル) -N- (3-  
フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) フェニル) 酢酸

HPLC保持時間 (分) : 4.21 ;

Massデータ : 512 (M+H)<sup>+</sup>.

10

実施例 6 (107)

(2- (4- (N- (3-クロロフェニルメチルカルボニル) -N- (3-  
フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) フェニル) 酢酸

HPLC保持時間 (分) : 4.18 ;

15 Massデータ : 512 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (108)

(2- (4- (N- (4-メトキシフェニルメチルカルボニル) -N- (3-  
フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) フェニル) 酢酸

20 HPLC保持時間 (分) : 4.05 ;

Massデータ : 508 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (109)

(2- (4- (N- (4-メチルフェニルメチルカルボニル) -N- (3-  
フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) フェニル) 酢酸

25 HPLC保持時間 (分) : 4.16 ;

Massデータ : 983 (2M+H)<sup>+</sup>, 492 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (110)

(2-(4-(N-(2,5-ジフルオロフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)フェニル)酢酸

5 HPLC保持時間(分): 4.07;

Massデータ: 508 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (111)

(2-(4-(N-(2,3,6-トリフルオロフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)フェニル)酢酸

10 HPLC保持時間(分): 4.09;

Massデータ: 518 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (112)

(2-(4-(N-(2,4,5-トリフルオロフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)フェニル)酢酸

15 HPLC保持時間(分): 4.11;

Massデータ: 518 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (113)

(2-(4-(N-(4-メトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)フェニル)酢酸

20 HPLC保持時間(分): 4.03;

Massデータ: 987 (2M+H)<sup>+</sup>, 494 (M+H)<sup>+</sup>。

25

実施例 6 (114)

2-(4-(N-(4-ジフルオロメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-

— (4-メトキシフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸  
HPLC保持時間 (分) : 4.03 ;  
Massデータ : 546 (M+H)<sup>+</sup>.

5 実施例 6 (115)

2- (4- (N- (2-ジフルオロメトキシフェニルカルボニル) -N- (3-  
— (4-メトキシフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸  
HPLC保持時間 (分) : 4.01 ;  
Massデータ : 546 (M+H)<sup>+</sup>.

10

実施例 6 (116)

2- (4- (N- (2-メトキシ-5-クロロフェニルカルボニル) -N-  
(3- (4-メトキシフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニル) 安息  
香酸

15 HPLC保持時間 (分) : 4.07 ;

Massデータ : 544 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (117)

2- (4- (N- (2, 5-ジクロロフェニルカルボニル) -N- (3- (4-  
— (4-メトキシフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸  
HPLC保持時間 (分) : 4.15 ;

20

Massデータ : 548 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (118)

2- (4- (N- (3-メトキシ-4-メチルフェニルカルボニル) -N-  
(3- (4-メトキシフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニル) 安息  
香酸

25

HPLC保持時間 (分) : 4.13 ;

Massデータ : 524 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (119)

- 5 2- (4- (N- (3, 5-ジクロロフェニルカルボニル) -N- (3- (4-  
-メトキシフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

HPLC保持時間 (分) : 4.24 ;

Massデータ : 548 (M+H)<sup>+</sup>。

10 実施例 6 (120)

- 2- (4- (N- (3, 5-ジメトキシフェニルカルボニル) -N- (3-  
(4-メトキシフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

HPLC保持時間 (分) : 4.01 ;

Massデータ : 540 (M+H)<sup>+</sup>。

15

実施例 6 (121)

- 2- (4- (N- (3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル) -N-  
(3- (4-メトキシフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニル) 安息  
香酸

- 20 HPLC保持時間 (分) : 3.92 ;

Massデータ : 570 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (122)

- 25 2- (4- (N- (3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニルカルボニル)  
-N- (3- (4-メトキシフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニル)  
安息香酸

HPLC保持時間 (分) : 3.90 ;

Massデータ : 524 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (123)

- 2- (4- (N- (2-クロロ-4, 5-ジフルオロフェニルカルボニル)  
5 -N- (3- (4-メトキシフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニル)  
安息香酸  
HPLC保持時間 (分) : 4.11 ;  
Massデータ : 550 (M+H)<sup>+</sup>.

10 実施例 6 (124)

- 2- (4- (N- (2-クロロ-4, 5-ジメトキシフェニルカルボニル)  
-N- (3- (4-メトキシフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニル)  
安息香酸  
HPLC保持時間 (分) : 3.96 ;  
15 Massデータ : 574 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (125)

- 2- (4- (N- (4-クロロフェニルメチルカルボニル) -N- (3- (4-  
-メトキシフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸  
20 HPLC保持時間 (分) : 4.15 ;  
Massデータ : 528 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (126)

- 2- (4- (N- (4-メトキシフェニルメチルカルボニル) -N- (3-  
25 (4-メトキシフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸  
HPLC保持時間 (分) : 4.01 ;  
Massデータ : 524 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6 (127)

2- (4- (N- (2, 3, 6-トリフルオロフェニルカルボニル) -N- (3- (4-メトキシフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニル) 安息

## 5 香酸

HPLC保持時間 (分) : 4.05 ;

Massデータ : 534 (M+H)<sup>+</sup>.

参考例 4

- 10 N-メトキシ-N-メチル (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) カルボキサミド

3, 4, 5-トリメトキシ安息香酸 (3 g) のジクロロメタン (15 ml) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0℃でオキザリルクロリド (3.58 g) と触媒量の N, N-ジメチルホルムアミドを加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌し

- 15 た。反応混合物を濃縮し、酸クロリドを得た。N, O-ジメチルヒドロキシアミン・塩酸塩 (2.15 g) のジクロロメタン (15 ml) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0℃で得られた酸クロリドのジクロロメタン (15 ml) 溶液を加えた。反応混合物を室温で30分間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸
- 20 ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 → 1 : 1) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (3.41 g) を得た。

TLC : Rf 0.31 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 6.98 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.60 (s, 3H), 3.36 (s,

- 25 3H)。

参考例 5

4-フェニル-1-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ブタン-1-オン

- 参考例4で製造した化合物(300mg)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に、アルゴン雰囲気下、0℃で1Mの3-フェニルプロピルマグネシウムクロリド・テトラヒドロフラン溶液(6ml)を加えた。反応混合物を室温で2.5時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=5：1)によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物(1.05g)を得た。

TLC：Rf 0.63 (ヘキサン：酢酸エチル=1：1)；

NMR (CDCl<sub>3</sub>)：δ 7.35-7.15 (m, 7H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 2.94 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.85-1.68 (m, 4H)。

#### 15 実施例7

2-(4-(2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-4-フェニルブチル)フェニルオキシ)安息香酸メチルエステル

- 参考例5で製造した化合物(200mg)のテトラヒドロフラン(1ml)溶液に、アルゴン雰囲気下、0℃でN, N, N', N'', N'''-ペンタメチルジエチレントリアミン(147μl)を加えた。混合物に-78℃で2Mのリチウムジイソプロピルアミン(610μl)と2-[4-(プロモメチル)フェノキシ]安息香酸(293mg)のテトラヒドロフラン(1ml)溶液を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=5：1→1：1)によって精製し、以下の物性値を有する本発明化合物(153mg)

を得た。

TLC: Rf 0.17 (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.87 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.30-7.05 (m, 9H),  
6.97 (s, 2H), 6.91 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.63  
5 (m, 1H), 3.06 (dd, J = 13.5, 8.1 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 13.5, 5.7 Hz, 1H), 2.67 (m,  
1H), 2.55 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.90 (m, 1H)。

#### 実施例 8

2- (4- (2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル) -4-  
10 フェニルプロピル) フェニルオキシ) 安息香酸

実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 7 で製造した化合物を用いて、  
実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.35 (ジクロロメタン: メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.19 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.32-7.10 (m, 8H),  
15 6.96 (s, 2H), 6.93 (m, 2H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 6H), 3.65  
(m, 1H), 3.10 (dd, J = 13.5, 8.7 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.80-2.55  
(m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.92 (m, 1H)。

#### 実施例 8 (1) ~ 8 (8)

20 3, 4, 5-トリメトキシ安息香酸または相当するカルボン酸化合物、3  
-フェニルプロピルマグネシウムクロリドまたは相当する化合物 (Grignard  
試薬)、および 2- [4- (プロモメチル) フェノキシ] 安息香酸または相  
当するベンジルハライド化合物を用いて、参考例 4 → 参考例 5 → 実施例 7 →  
実施例 8 と同様の操作をし、以下に示す本発明化合物を得た。

25

#### 実施例 8 (1)

2- (4- (2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル) -5-



フェニルペンチル) フェニルオキシ) 安息香酸

TLC: Rf 0.43 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.19 (dd, J=7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.30-7.08 (m, 8H),  
7.04 (s, 2H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.63 (d, J=8.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s,  
5 6H), 3.65 (m, 1H), 3.07 (dd, J=13.5, 8.4 Hz, 1H), 2.83 (dd, J=13.5, 6.0 Hz, 1H),  
2.60 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.98-1.45 (m, 4H)。

#### 実施例 8 (2)

2- (4- (2- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)

10 -5-フェニルペンチル) フェニルオキシ) 安息香酸

TLC: Rf 0.43 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.8 (s, 1H), 7.78 (dd, J=7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H),  
7.25-7.05 (m, 8H), 7.03 (s, 2H), 6.77 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.72 (d, J=8.4 Hz, 1H),  
3.92 (m, 1H), 3.78 (s, 6H), 2.87 (dd, J=13.5, 8.4 Hz, 1H), 2.73 (dd, J=13.5, 6.0 Hz,  
15 1H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.78-1.42 (m, 4H)。

#### 実施例 8 (3)

2- (4- (2- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)

-5-フェニルペンチル) フェニルオキシ) -4-メチル安息香酸

20 TLC: Rf 0.61 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.6 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.25-7.00 (m, 10H),  
6.75 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.78 (s, 6H), 2.88 (dd, J=13.5,  
7.8 Hz, 1H), 2.72 (dd, J=13.5, 6.0 Hz, 1H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.00 (s,  
3H), 1.78-1.45 (m, 4H)。

25

#### 実施例 8 (4)

3- (2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル) -4-フェニル

ルブチル) 安息香酸

TLC: Rf 0.48 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

- NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.95-7.85 (m, 2H), 7.40-7.18 (m, 5H), 7.12-7.08 (m, 2H), 6.97 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (s, 6H), 3.68 (m, 1H), 3.15 (dd, J = 13.5, 8.4 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 13.5, 6.0 Hz, 1H), 2.77-2.52 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.88 (m, 1H)。

実施例 8 (5)

3-(2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-5-フェニルペンチル) 安息香酸

- 10 TLC: Rf 0.28 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.92 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.40-7.06 (m, 7H), 7.04 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 3.68 (m, 1H), 3.12 (dd, J = 13.5, 8.4 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 13.5, 5.7 Hz, 1H), 2.58 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.98-1.50 (m, 4H)。

15 実施例 8 (6)

(4-(2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-4-フェニルニルブチル) フェニル) 酢酸

TLC: Rf 0.40 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

- 20 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.28-7.06 (m, 9H), 6.95 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 3.62 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.07 (dd, J = 13.5, 8.4 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 13.5, 6.0 Hz, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.87 (m, 1H)。

実施例 8 (7)

- 25 (4-(2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-5-フェニルペンチル) フェニル) 酢酸

TLC: Rf 0.19 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.30-7.05 (m, 9H), 7.00 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 6H), 3.60

(m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.03 (dd, J = 13.5, 8.1 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 13.5, 6.0 Hz, 1H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 3H).

#### 実施例 8 (8)

- 5 (4 - (2 - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル) - 5-フェニルベンチル) フェニル) 酢酸
- TLC: Rf 0.52 (ジクロロメタン: メタノール = 9 : 1) ;
- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.3 (s, 1H), 7.25-7.00 (m, 11H), 3.92 (m, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.46 (s, 2H), 2.90 (dd, J = 13.5, 7.8 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 13.5, 6.0 Hz, 1H),
- 10 2.55-2.45 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.75-1.45 (m, 4H).

#### 実施例 9 (1) ~ 9 (7)

- 参考例 1 で製造した化合物または相当するアルデヒド化合物、3-フェニルプロピルアミンまたは相当するアミン化合物、および 3, 4, 5-トリメトキシ安息香酸または相当するカルボン酸を用いて、参考例 2 → 実施例 1 → 実施例 2 と同様の操作をし、以下に示す本発明化合物を得た。
- 15

#### 実施例 9 (1)

- 4-メチル-2- [4 - ( [3 - (3-メチルフェニル) プロピル] [オキシ (フェニル) アセチル] アミノ) メチル] フェノキシ] 安息香酸
- 20 TLC: Rf 0.81 (メタノール: ジクロロメタン = 1 : 9) ;
- NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.11-6.60 (m, 16H), 4.72 and 4.38 (s, 2H), 3.51-3.12 (m, 2H), 2.67-2.40 (m, 2H), 2.34-2.27 (m, 6H), 2.03-1.80 (m, 2H).

#### 25 実施例 9 (2)

2- [4 - ( (3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンゾイル) [2 - (3-メチルフェノキシ) エチル] アミノ) メチル] フェノキシ] - 4-メチル

## 安息香酸

TLC: Rf 0.57 (メタノール: ジクロロメタン = 1 : 9) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.11-8.07 (m, 1H), 7.53-6.47 (m, 12H), 4.99-4.66 (m, 2H), 4.43-3.56 (m, 10H), 2.35-2.27 (m, 6H), 2.13-2.02 (m, 3H)。

5

実施例 9 (3)

2- (4- { [ (3, 5-ジメトキシベンゾイル) (3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル) アミノ] メチル} フェノキシ) -4-メチル安息香酸

TLC: Rf 0.43 (ジクロロメタン: メタノール = 9 : 1) ;

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.84-2.24 (m, 2H), 2.29-2.37 (m, 3H), 3.25-3.40 (m, 1H), 3.70-3.85 (m, 6H), 3.94-4.16 (m, 1H), 4.42-4.80 (m, 3H), 6.46-6.83 (m, 4H), 6.88-7.52 (m, 10H), 7.94-8.10 (m, 1H)。実施例 9 (4)

15 2- (4- { [ (3, 3-ジフルオロ-3-フェニルプロピル) (3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンゾイル) アミノ] メチル} フェノキシ) -4-メチル安息香酸

TLC: Rf 0.26 (メタノール: ジクロロメタン = 1 : 19) ;

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.11-8.08 (m, 1H), 7.61-7.03 (m, 10H), 6.65-6.45 (m, 3H), 4.76-4.47 (m, 2H), 3.89-3.20 (m, 8H), 2.71-2.45 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.12-2.03 (m, 3H)。実施例 9 (5)

25 2- {2- [ (3-フェニルプロピル) (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) アミノ] エトキシ} 安息香酸

TLC: Rf 0.58 (ジクロロメタン: メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.18 (dd, J = 3.0 Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.28-7.13

(m, 5H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.59 (s, 2H), 4.52 (brs, 2H), 3.96-3.90 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 3.43 (brs, 2H), 2.51 (brs, 2H), 1.95-1.84 (m, 2H)。

#### 実施例 9 (6)

- 5 2-[(4-{[(3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンゾイル) (3-フェニルプロピル) アミノ] メチル} フェニル) アミノ] 安息香酸  
 T L C : R f 0.52 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 9.42 (br s, 1H), 8.04 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.41-6.91 (m, 11H), 6.80-6.75 (m, 1H), 6.57 (brs, 2H), 4.80-4.42 (m, 2H), 3.91-3.14 (m, 8H),  
 10 2.77-2.36 (m, 2H), 2.15-1.77 (m, 5H)。

#### 実施例 9 (7)

- 2-(4-{[(3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンゾイル) (3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル) アミノ] メチル} フェノキシ)-4-メチル安息香酸  
 15 T L C : R f 0.29 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.82-2.14 (m, 5H), 2.32 (s, 3H), 3.32-3.84 (m, 8H), 4.46-4.80 (m, 3H), 6.53-6.68 (m, 3H), 7.03-7.13 (m, 3H), 7.24-7.44 (m, 7H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H)。

20

#### 実施例 10 (1) ~ 10 (12)

- 参考例 1 で製造した化合物または相当するアルデヒド化合物、3-フェニルプロピルアミンまたは相当するアミン化合物、および 3, 5-ジメトキシ-4-メチル安息香酸または相当するカルボン酸を用いて、参考例 3 → 実施  
 25 例 4 → 実施例 5 と同様の操作をし、以下に示す本発明化合物を得た。

#### 実施例 10 (1)

(4- { [ (3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンゾイル) (3-フェニルプロピル) アミノ] メチル} フェニル) (ジフルオロ) 酢酸

TLC: Rf 0.10 (ジクロロメタン: メタノール: 酢酸=9:1);  
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.53 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.35-6.87 (m, 7H), 6.57-6.36 (m, 2H),

5 4.77-4.47 (m, 2H), 3.83-3.15 (m, 8H), 2.71-2.36 (m, 2H), 2.16-1.76 (m, 5H).

#### 実施例 10 (2)

[ (4- { [ (3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンゾイル) (3-フェニルプロピル) アミノ] メチル} フェニル) アミノ] (オキソ) 酢酸

10 TLC: Rf 0.17 (ジクロロメタン: メタノール: 酢酸=9:1);  
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.04 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.41-6.91 (m, 7H), 6.54 (s, 2H), 4.79-4.45 (m, 2H), 3.82-3.00 (m, 8H), 2.75-2.34 (m, 2H), 2.14-1.76 (m, 5H).

#### 実施例 10 (3)

15 2- { [ (3- { [ (3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンゾイル) (3-フェニルプロピル) アミノ] メチル} フェニル) アミノ] スルホニル} 安息香酸

TLC: Rf 0.16 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.39-8.12 (m, 1H), 7.91-7.76 (m, 2H), 7.57-7.34 (m, 2H),

20 7.30-6.79 (m, 9H), 6.63-6.48 (m, 2H), 4.71-4.33 (m, 2H), 3.88-3.50 (m, 6H),  
3.41-2.81 (m, 2H), 2.67-2.29 (m, 2H), 2.12-1.68 (m, 5H).

#### 実施例 10 (4)

2- { [ (4- { [ (3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンゾイル) (3-フェニルプロピル) アミノ] メチル} フェニル) スルホニル] アミノ} 安息香酸

TLC: Rf 0.25 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 10.74-10.44 (m, 1H), 7.97-7.90 (m, 1H), 7.85-7.76 (m, 2H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.38-7.12 (m, 6H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.98-6.89 (m, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.74-4.46 (m, 2H), 3.86-3.15 (m, 8H), 2.69-2.36 (m, 2H), 2.14-1.74 (m, 5H)。

5

#### 実施例 10 (5)

2- ( { 2- [ (3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンゾイル) (3-フェニルプロピル) アミノ] エチル} チオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

- 10 T L C : R f 0.30 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.09 (s, 1H), 7.32-6.93 (m, 5H), 6.47 (s, 2H), 3.96-3.28 (m, 12H), 2.79-2.42 (m, 2H), 2.17-1.82 (m, 5H)。

#### 実施例 10 (6)

- 15 4' - { 2- [ (3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンゾイル) (3-フェニルプロピル) アミノ] エチル} -2-ビフェニルカルボン酸

T L C : R f 0.59 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.90-7.85 (m, 1H), 7.56-6.87 (m, 12H), 6.45 (s, 2H), 3.83-3.46 (m, 9H), 3.22-2.36 (m, 5H), 2.13-1.71 (m, 5H)。

20

#### 実施例 10 (7)

2- [ 4- ( { (3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンゾイル) [ 2- (1, 3-チアゾール-2-イルチオ) エチル] アミノ } メチル) フェノキシ ] -4-メチル安息香酸

- 25 T L C : R f 0.51 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.06 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.68-6.95 (m, 7H), 6.66 (s, 1H), 6.57 (s, 2H), 4.89-4.58 (m, 2H), 3.88-3.11 (m, 10H), 2.32 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

実施例 10 (8)

(4 - { [ (3, 3-ジフルオロ-3-フェニルプロピル) (3-メチルブチリル) アミノ] メチル} フェノキシ) 酢酸

- 5 T L C : R f 0.26 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.50-7.37 (m, 5H), 7.14-7.13 (m, 2H), 6.93-6.81 (m, 2H),  
 4.68-4.63 (m, 2H), 4.51-4.44 (m, 2H), 3.52-3.34 (m, 4H), 2.53-2.09 (m, 5H),  
 0.99-0.89 (m, 6H).

10 実施例 10 (9)

4-メチル-2-[4-({[(2Z)-2-メチル-2-ブテノイル] [3-(3-メチルフェニル) プロピル] アミノ} メチル) フェノキシ] 安息香酸

- T L C : R f 0.60 (メタノール : ジクロロメタン = 1 : 9) ;  
 15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.11-8.08 (m, 1H), 7.32-6.89 (m, 9H), 6.64-6.62 (m, 1H),  
 5.52-5.34 (m, 1H), 4.66 and 4.54 (s, 2H), 3.44-3.22 (m, 2H), 2.61-2.48 (m, 2H),  
 2.32-2.30 (m, 6H), 1.94-1.55 (m, 8H).

実施例 10 (10)

- 20 4' - { [ (3-フェニルプロピル) (2-プロピルペンタノイル) アミノ] メチル} - 2-ピフェニルカルボン酸

- T L C : R f 0.49 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.85-12.55 (br, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H),  
 7.45-7.39 (m, 1H), 7.36-7.15 (m, 10H), 4.64 and 4.54 (m, 2H), 3.37-3.20 (m, 2H),  
 25 2.61-2.52 (m, 3H), 1.85-1.71 (m, 2H), 1.52-1.07 (m, 8H), 0.82-0.72 (m, 6H).

実施例 10 (11)



(4' - { [ [メトキシ (フェニル) アセチル] (3-フェニルプロピル) アミノ] メチル} - 2-ビフェニル) 酢酸  
TLC: Rf 0.50 (ジクロロメタン:メタノール=9:1)。

5 実施例 10 (12)

(4' - { [ [ジフルオロ (フェニル) アセチル] (3-フェニルプロピル) アミノ] メチル} - 2-ビフェニル) 酢酸  
TLC: Rf 0.11 (ジクロロメタン:メタノール=9:1)。

10 参考例 6

1 - [ (4 - { [ (3-フェニルプロピル) アミノ] メチル} フェニル) スルホニル] - 2-ピペリジンカルボン酸メチル

参考例 1 で製造した化合物の代わりに 1 - { (4-ホルミルフェニル) スルホニル] - 2-ピペリジンカルボン酸メチルを用いて、参考例 2 と同様の

15 操作をし、標題化合物を得た。本品はそのまま実施例 11 の原料とした。

実施例 11

1 - [ (4 - { [ (3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンゾイル) (3-フェニルプロピル) アミノ] メチル} フェニル) スルホニル] - 2-ピペリジンカルボン酸メチル

参考例 6 で製造した化合物 (584 mg, 1.36 mmol) のジクロロメタン (15 ml) 溶液にトリエチルアミン (1.9 ml, 13.6 mmol) を加え、続いて氷冷下にて 3, 5-ジメトキシ-4-メチル安息香酸クロリド (870 mg, 4.06 mmol) を加えた。10 分攪拌した後、反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液、1 N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:2) にて精製し、以下の物性値を

有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.39 (酢酸エチル: ヘキサン = 1 : 1)。

#### 実施例 1 2

- 5 1 - [ (4 - { [ (3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルベンゾイル) (3 - フェニルプロピル) アミノ] メチル} フェニル) スルホニル] - 2 - ビペリジンカルボン酸

実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 1 1 で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

- 10 TLC: Rf 0.52 (メタノール: ジクロロメタン = 1 : 9) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.79-7.73 (m, 2H), 7.42-6.87 (m, 7H), 6.54-6.48 (m, 2H), 4.85-4.48 (m, 3H), 4.02-3.08 (m, 10H), 2.75-2.35 (m, 2H), 2.20-1.19 (m, 11H)。

#### 実施例 1 3 (1) ~ 1 3 (16)

- 15 参考例 1 で製造した化合物または相当するアルデヒド化合物、3 - フェニルプロピルアミンまたは相当するアミン化合物、および 3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチル安息香酸クロリドまたは相当する酸クロリドを用いて、参考例 6 → 実施例 1 1 → 実施例 1 2 と同様の操作をし、以下に示す本発明化合物を得た。

20

#### 実施例 1 3 (1)

N - [ (4 - { [ (3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルベンゾイル) (3 - フェニルプロピル) アミノ] メチル} フェニル) スルホニル] グリシン

TLC: Rf 0.21 (メタノール: ジクロロメタン = 1 : 9) ;

- 25 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.83-7.77 (m, 2H), 7.42-6.89 (m, 7H), 6.52-6.46 (m, 2H), 5.42 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.79-4.47 (m, 2H), 4.06-3.19 (m, 10H), 2.73-2.37 (m, 2H), 2.17-1.77 (m, 5H)。

実施例 13 (2)

2- (4- { [ (3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンゾイル) (3-フェニルプロピル) アミノ] メチル} ベンゾイル) 安息香酸

5 TLC: Rf 0.54 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.12-8.06 (m, 1H), 7.78-7.53 (m, 4H), 7.45-6.86 (m, 8H), 6.49 (s, 2H), 4.79-4.48 (m, 2H), 3.86-3.12 (m, 8H), 2.72-2.31 (m, 2H), 2.14-1.76 (m, 5H).

実施例 13 (3)

10 [ (6- { [ (3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンゾイル) (3-フェニルプロピル) アミノ] メチル} -3-ピリジニル) オキシ] 酢酸

TLC: Rf 0.66 (ジクロロメタン: メタノール: 水=8:2:0.1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.5 (brs, 1H), 8.28 (brs, 1H), 7.36-6.98 (m, 7H), 6.70-6.57 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.67-4.46 (m, 2H), 3.80-3.20 (m, 8H), 2.60-2.30 (m, 2H),

15 2.10-1.70 (m, 5H).

実施例 13 (4)

(4- {2- [ (3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンゾイル) (3-フェニルプロピル) アミノ] エチル} フェニル) 酢酸

20 TLC: Rf 0.51 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38-6.81 (m, 9H), 6.43 (s, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.76-3.32 (m, 5H), 3.23-2.34 (m, 5H), 2.15-1.68 (m, 5H).

実施例 13 (5)

25 3- {3- [ (3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンゾイル) (3-フェニルプロピル) アミノ] プロポキシ} 安息香酸

TLC: Rf 0.50 (酢酸エチルのみ);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.80-6.90 (m, 9H), 6.48 (s, 2H), 4.20-3.20 (m, 6H), 3.76 (s, 6H), 2.80-1.80 (m, 6H), 2.09 (s, 3H).

### 実施例 13 (6)

- 5 (4 - { [ (3, 3-ジフルオロ-3-フェニルプロピル) (3, 5-ジメ  
トキシ-4-メチルベンゾイル) アミノ] メチル} フェニル) 酢酸  
TLC: Rf 0.58 (メタノール: ジクロロメタン = 1 : 9) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.57-7.10 (m, 9H), 6.59-6.48 (m, 2H), 4.72 and 4.50 (brs, 2H),  
3.84-3.55 (m, 10H), 2.69-2.32 (m, 2H), 2.10-1.95 (m, 3H).

10

### 実施例 13 (7)

- 4' - { [アセチル (2-フェニルエチル) アミノ] メチル} - 2-ビフェ  
ニルカルボン酸  
TLC: Rf 0.43 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1) ;  
15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 130°C):  $\delta$  7.72-7.70 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.44-7.40 (m,  
1H), 7.36-7.18 (m, 10H), 4.56 (s, 2H), 3.54 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 7.5 Hz,  
2H), 2.02 (s, 3H).

### 実施例 13 (8)

- 20 4' - { [ベンタノイル (3-フェニルプロピル) アミノ] メチル} - 2-  
ビフェニルカルボン酸  
TLC: Rf 0.59 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.97-7.89 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 1H), 7.46-7.10 (m, 11H),  
4.60 and 4.53 (s, 2H), 3.43 (t, J = 7.5 Hz, 2/2H), 3.22 (t, J = 8.0 Hz, 2/2H), 2.58 (t, J  
25 = 7.5 Hz, 2H), 2.33 (t, J = 7.5 Hz, 2/2H), 2.25 (t, J = 8.0 Hz, 2/2H), 1.93-1.80 (m,  
2H), 1.67-1.55 (m, 2H), 1.39-1.22 (m, 2H), 0.92-0.85 (m, 3H).

実施例 13 (9)

(2E) - 3 - (4 - { [ペンタノイル (2-フェニルエチル) アミノ] メチル} フェニル) アクリル酸

TLC : Rf 0.54 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.75 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.34-7.10 (m, 7H), 6.44 and 6.42 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.61 and 4.36 (s, 2H), 3.61-3.55 and 3.49-3.43 (m, 2H), 2.90-2.79 (m, 2H), 2.33-2.23 (m, 2H), 1.69-1.56 (m, 2H), 1.39-1.26 (m, 2H), 0.94-0.86 (m, 3H)。

10 実施例 13 (10)

3 - (4 - { [ペンタノイル (2-フェニルエチル) アミノ] メチル} フェニル) プロピオン酸

TLC : Rf 0.67 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.33-7.01 (m, 9H), 4.57 and 4.31 (s, 2H), 3.55 and 3.42 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.97-2.76 (m, 4H), 2.65 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.32 and 2.23 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.38-1.25 (m, 2H), 0.90 and 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

実施例 13 (11)

- 4' - { [オクタノイル (2-フェニルエチル) アミノ] メチル} - 2-ビ  
20 フェニルカルボン酸

TLC : Rf 0.51 (クロロホルム : メタノール = 14 : 1) ;

- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 130°C) : δ 7.71 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.35-7.17 (m, 10H), 4.57 (s, 2H), 3.54 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.29 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.60-1.52 (m, 2H), 1.35-1.24 (m, 8H), 0.88  
25 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

実施例 13 (12)

4-メチル-2-[4-{(3-メチルブチル) [3-(3-メチルフェニル) プロピル] アミノ} メチル] フェノキシ] 安息香酸

TLC: Rf 0.64 (メタノール: ジクロロメタン=1:9);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.10-8.07 (m, 1H), 7.24-6.93 (m, 9H), 6.64-6.60 (m, 1H), 4.58  
5 and 4.52 (s, 2H), 3.42 and 3.22 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.57 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.33-2.29  
(m, 6H), 2.24-2.09 (m, 3H), 1.95-1.79 (m, 2H), 0.96-0.91 (m, 6H).

#### 実施例 13 (13)

4-メチル-2-[4-{(2-メチルブチル) [3-(3-メチルフェニル) プロピル] アミノ} メチル] フェノキシ] 安息香酸

10 TLC: Rf 0.65 (メタノール: ジクロロメタン=1:9);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.10-8.07 (m, 1H), 7.23-6.93 (m, 9H), 6.62 (br s, 1H),  
4.66-4.51 (m, 2H), 3.53-3.19 (m, 2H), 2.60-2.43 (m, 3H), 2.33-2.30 (m, 6H),  
1.94-1.64 (m, 3H), 1.48-1.34 (m, 1H), 1.12-1.08 (m, 3H), 0.85 (t, J=7.5 Hz, 3H).

15

#### 実施例 13 (14)

(4-{[3-ビフェニルイル (3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンゾイル) アミノ] メチル} フェニル) 酢酸

TLC: Rf 0.62 (酢酸エチル: メタノール: 水=9:1:0.1);

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-7.21 (m, 11H), 7.16 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.57 (s, 2H),  
5.16 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.57 (s, 6H), 1.98 (s, 3H).

#### 実施例 13 (15)

2-(3, 5-ジメチル-4-{[(3-フェニルプロピル) (2-プロピルペンタノイル) アミノ] メチル}-1H-ピラゾール-1-イル) 安息香酸・塩酸塩

25

TLC: Rf 0.35 (クロロホルム: メタノール=10:1);

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.39 (brs, 1H), 7.89 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.70 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.60 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.37-7.10 (m, 5H), 4.46 (s, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.56 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.85-1.60 (m, 2H), 1.60-1.35 (m, 2H), 1.35-1.00 (m, 6H), 0.80 (t,  $J = 7.0$  Hz, 6H).

5

### 実施例 13 (16)

2- (4- { [ (2, 5-ジメトキシベンゾイル) (3-フェニルプロピル) アミノ] メチル} -3, 5-ジメチルー1H-ピラゾール-1-イル) 安息香酸

10 TLC: Rf 0.35 (クロロホルム: メタノール=10:1);

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.85 (brs, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.45-7.02 (m, 5H), 7.02-6.86 (m, 3H), 6.84-6.64 (m, 1H), 4.82 (d,  $J = 14.5$  Hz, 0.6H), 4.38 (d,  $J = 14.5$  Hz, 0.6H), 4.16 (s, 0.8H), 3.82-3.60 (m, 6H), 3.55 (m, 0.25H), 3.10 (m, 0.25H), 2.88 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1.5H), 2.60 (m, 0.5H), 2.31 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1.5H), 2.13 (s, 2H), 2.04 (s, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.85-1.55 (m, 2H).

15

### 参考例 7

4' - { [ (2-フェニルエチル) アミノ] メチル} -2-ビフェニルカルボン酸メチル・塩酸塩

20 3-フェニルプロピルアミンの代わりに2-フェニルエチルアミンを用いて、参考例2と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.50 (ジクロロメタン: メタノール=10:1)。

### 実施例 14

25 4' - { [ (2-フェニルエチル) (フェニルスルホニル) アミノ] メチル} -2-ビフェニルカルボン酸メチル

参考例7で製造した化合物を、3, 5-ジメトキシ-4-メチル安息香酸

クロリドの代わりにベンゼンスルホニルクロリドを用いて、実施例 11 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.53 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1)。

#### 5 実施例 15

4' - { [ (2-フェニルエチル) (フェニルスルホニル) アミノ] メチル }  
- 2-ビフェニルカルボン酸

実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 14 で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

- 10 TLC: Rf 0.59 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.95-7.83 (m, 3H), 7.60-7.10 (m, 13H), 7.00-6.95 (m, 2H),  
4.38 (s, 2H), 3.38-2.29 (m, 2H), 2.70-2.62 (m, 2H)。

#### 実施例 16

- 15 4' - { [ (オクチルスルホニル) (2-フェニルエチル) アミノ] メチル }  
- 2-ビフェニルカルボン酸

参考例 7 で製造した化合物を、ベンゼンスルホニルクロリドの代わりにオクチルスルホニルクロリドを用いて、実施例 14 → 実施例 15 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

- 20 TLC: Rf 0.45 (クロロホルム: メタノール = 95 : 5) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.91 (dd, J = 1.0, 8.0 Hz, 1H), 7.56 (dt, J = 1.0, 8.0 Hz, 1H),  
7.50-7.10 (m, 11H), 4.46 (s, 2H), 3.45 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.82-2.72 (m, 4H),  
1.80-1.60 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 10H), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

#### 25 参考例 8

(4 - { 1 - [ (3-フェニルプロピル) アミノ] エチル } フェノキシ) 酢酸エチル



- アルゴン雰囲気下、(4-アセチルフェノキシ)酢酸エチル(525mg、2.36mmol)のベンゼン(15mL)溶液に3-フェニルプロピルアミン(319mg、2.36mmol)、モレキュラシーブ4A(3.2g)を加え、1.5時間攪拌した。続いて酸化白金(120mg)を加え、系内を水素で置換し、8時間室温にて攪拌した。反応終了後、触媒をセライト上にろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2:1→ジクロロメタン：メタノール=30:1)にて精製して以下の物性値を有する標題化合物(427mg)を得た。
- TLC: Rf 0.44 (ジクロロメタン：メタノール=9:1) ;
- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.30-7.10 (m, 7H), 6.86 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.28 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.70 (q, J=6.5 Hz, 1H), 4.68-2.40 (m, 4H), 2.82-1.70 (m, 2H), 1.31 (t, J=6.5 Hz, 3H), 1.30 (t, J=7.0 Hz, 3H).

#### 実施例 17

- 15 (4-{1-[ (3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンゾイル) (3-フェニルプロピル) アミノ] エチル} フェノキシ) 酢酸エチル
- 参考例8で製造した化合物を、3, 4, 5-トリメトキシ安息香酸の代わりに3, 5-ジメトキシ-4-メチル安息香酸を用いて、実施例1と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。
- 20 TLC: Rf 0.52 (ヘキサン：酢酸エチル=1:1)。

#### 実施例 18

- (4-{1-[ (3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンゾイル) (3-フェニルプロピル) アミノ] エチル} フェノキシ) 酢酸
- 25 実施例1で製造した化合物の代わりに実施例17で製造した化合物を用いて、実施例2と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。
- TLC: Rf 0.26 (ジクロロメタン：メタノール=9:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-7.00 (m, 7H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.56 (brs, 2H), 5.05 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.50-2.90 (m, 2H), 2.70-1.62 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 1.53 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

### 5 実施例 1 9

4-メチル-2- (4- { [ (3-フェニルプロピル) (3, 4, 5-トリメトキシベンジル) アミノ] メチル} フェノキシ) 安息香酸メチル

- 参考例 1 で製造した化合物の代わりに 3, 4, 5-トリメトキシベンズアルデヒドを、3-フェニルプロピルアミンの代わりに 4-メチル-2- (4- { [ (3-フェニルプロピル) アミノ] メチル} フェノキシ) 安息香酸メチルを用いて、参考例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.40 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

- NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30-7.10 (m, 7H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.61 (s, 2H), 3.85 (s, 9H), 3.78 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.61 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.90-1.75 (m, 2H)。

### 実施例 2 0

- 20 4-メチル-2- (4- { [ (3-フェニルプロピル) (3, 4, 5-トリメトキシベンジル) アミノ] メチル} フェノキシ) 安息香酸

実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 1 9 で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.60 (酢酸エチルのみ) ;

- 25 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.27-7.02 (m, 9H), 6.62 (s, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.84 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.62 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.86 (m, 2H)。

参考例 9

N- (3, 5-ジメトキシベンジル) - 3-フェニル-1-プロパンアミン

- 参考例 1 で製造した化合物の代わりに 3, 5-ジメトキシベンズアルデヒドを用いて、参考例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.17 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1)。

実施例 2 1

- 4' - { [ (3, 5-ジメトキシベンジル) (3-フェニルプロピル) アミノ] カルボニル } - 2-ビフェニルカルボン酸メチル

参考例 9 で製造した化合物を、3, 4, 5-トリメトキシ安息香酸の代わりに 4- (2'-メトキシカルボニルフェニル) 安息香酸を用いて、実施例 1 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

- 15 TLC : Rf 0.47 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

実施例 2 2

4' - { [ (3, 5-ジメトキシベンジル) (3-フェニルプロピル) アミノ] カルボニル } - 2-ビフェニルカルボン酸

- 20 実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 2 1 で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.57 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.8 (s, 1H), 7.80-6.95 (m, 13H), 6.58-6.25 (m, 3H), 4.75-4.40 (m, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.45-3.10 (m, 2H), 2.65-2.35 (m, 2H), 1.98-1.72 (m,

- 25 2H)。

実施例 2 3

4' - { [ (2, 5-ジクロロベンジル) (3-フェニルプロピル) アミノ] カルボニル } - 2-ビフェニルカルボン酸メチル

- 3, 5-ジメトキシベンズアルデヒドの代わりに2, 5-ジクロロベンズアルデヒドを用いて、参考例9→実施例21と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.62 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1)。

#### 実施例 2 4

- 4' - { [ (2, 5-ジクロロベンジル) (3-フェニルプロピル) アミノ] カルボニル } - 2-ビフェニルカルボン酸

実施例1で製造した化合物の代わりに実施例23で製造した化合物を用いて、実施例2と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.53 (ジクロロメタン: メタノール = 9 : 1) ;

- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.8 (s, 1H), 7.80-7.00 (m, 16H), 4.80-4.50 (m, 2H), 3.45-3.20 (m, 2H), 2.65-2.35 (m, 2H), 1.83 (m, 2H)。

#### 実施例 2 5

{ 4 - [ (3-フェニルプロピル) { (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) アミノ ] カルボニル } アミノ ] メチル } フェニル 酢酸メチル

- 3, 4, 5-トリメトキシフェニルイソシアナート (160 mg) と { 4 - { (3-フェニルプロピル) アミノメチル } フェニル 酢酸メチルのトルエン (5 mL) 溶液を一昼夜攪拌した。反応液に1 N塩酸と酢酸エチルを加え有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1 → 1 : 1) にて精製し以下の物性値を有する本発明化合物 (310 mg) を得た。

TLC: Rf 0.27 (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1)。

実施例 2 6

{ 4- [ ( ( 3-フェニルプロピル) { [ ( 3, 4, 5-トリメトキシフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) メチル] フェニル} 酢酸

- 5 実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 2 5 で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。  
 T L C : R f 0.63 (ジクロロメタン: メタノール= 9 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-7.15 (m, 9H), 6.50 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.40-3.30 (m, 2H), 2.66 (t, J = 7.0 Hz, 2H),  
 10 2.05-1.90 (m, 2H)。

実施例 2 7

2- [ 4- ( { [ (ベンジルアミノ) カルボニル] [ 3- ( 3-メチルフェニル) プロピル] アミノ} メチル) フェノキシ] - 4-メチル安息香酸メチ

- 15 ル  
 ベンジルイソシアナートと 2- [ 4- [ { 3- ( 3-メチルフェニル) プロピルアミノ} メチル] フェノキシ] - 4-メチル安息香酸メチルを用いて、実施例 2 5 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。  
 T L C : R f 0.31 (ヘキサン: 酢酸エチル= 2 : 1) 。

20

実施例 2 8

2- [ 4- ( { [ (ベンジルアミノ) カルボニル] [ 3- ( 3-メチルフェニル) プロピル] アミノ} メチル) フェノキシ] - 4-メチル安息香酸

- 25 実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 2 7 で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。  
 T L C : R f 0.64 (メタノール: ジクロロメタン= 1 : 9) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.10-8.07 (m, 1H), 7.34-6.90 (m, 14H), 6.61 (br s, 1H),

4.56-4.48 (m, 3H), 4.40 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.23 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.57 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.95-1.85 (m, 2H).

#### 参考例 10

- 5 N- (4-ブロモフェニル) -3, 4, 5-トリメトキシ-N- (3-フェニルプロピル) ベンズアミド

参考例 6 で製造した化合物の代わりに (4-ブロモフェニル) (3-フェニルプロピル) アミンを、3, 5-ジメトキシ-4-メチル安息香酸クロリドの代わりに 3, 4, 5-トリメトキシ安息香酸クロリドを用いて、実施例

- 10 11 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.63 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

#### 参考例 11

- 15 N- (2'-ホルミル-4-ビフェニルイル) -3, 4, 5-トリメトキシ-N- (3-フェニルプロピル) ベンズアミド

4-ホルミルフェニルホル酸の代わりに 2-ホルミルフェニルホル酸を、2-ブロモ安息香酸メチルの代わりに参考例 10 で製造した化合物を用いて、参考例 1 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.58 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

20

#### 実施例 29

4' - [ (3-フェニルプロピル) (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) アミノ] -2-ビフェニルカルボン酸

- 25 参考例 11 で製造した化合物 (225mg, 0.44mmol) のアセトニトリル (2mL) -水 (2mL) -tert-ブタノール (4mL) 混合溶液に、アルゴン雰囲気下、室温で攪拌している中にリン酸二水素ナトリウム (82mg)、2-メチル-2-ブテン (0.21mL)、亜塩素酸ナトリウム (174mg) を

順に加え、室温で3時間攪拌した。この溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝20：1）により分離・精製し、以下の物性値を有する本発明化合物（2  
5 15 mg）を得た。

TLC：Rf 0.61（ジクロロメタン：メタノール＝9：1）；

NMR (CDCl<sub>3</sub>)： $\delta$  7.90 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.54 (dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.43 (dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.31-7.00 (m, 10H), 6.58 (s, 2H), 4.19-3.98 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.68 (s, 6H), 2.78-2.66 (m, 2H), 2.10-1.97 (m, 2H)。

10

### 実施例 30

4'-[ペンタノイル（2-フェニルエチル）アミノ]-2-ビフェニルカルボン酸

（4-ブロモフェニル）（3-フェニルプロピル）アミンの代わりに（4-  
15 -ブロモフェニル）（2-フェニルエチル）アミンを、3, 4, 5-トリメ  
トキシ安息香酸クロリドの代わりに吉草酸クロリドを用いて、参考例10→参  
考例11→実施例29と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC：Rf 0.62（クロロホルム：メタノール＝8：1）；

20 NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)： $\delta$  7.77-7.16 (m, 13H), 3.86 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.03 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.50-1.35 (m, 2H), 1.30-1.10 (m, 2H), 0.77 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

### 実施例 31

25 (4-{2-[ (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ)メチル]-5-フェニルペンチル}フェニル)酢酸

実施例8(8)で製造した化合物(100 mg)のテトラヒドロフラン(3

- mL) -メタノール (3 mL) 混合溶液に水素化ホウ素ナトリウム (100 mg) を加え、1時間室温にて攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ過し、ろ液を減圧濃縮して、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール=20:1) にて精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (69 mg) を得た。
- TLC: Rf 0.30 (ジクロロメタン: メタノール=9:1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.30-7.02 (m, 9H), 6.52-6.42 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 3.82-3.77 (m, 6H), 3.62 (s, 2H), 2.88-2.40 (m, 4H), 2.10-1.98 (m, 4H), 1.78-1.30 (m, 4H)。

### 実施例 3 2

- 2- (4- { [ (3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンゾイル) (3-オキソ-3-フェニルプロピル) アミノ] メチル} フェノキシ) -4-メチル安息香酸

- 実施例 9 (7) で製造した化合物 (74 mg) をジメトキシエタン (2 mL) に溶解し二酸化マンガン (64 mg) を加え室温で2日間攪拌した後さらに二酸化マンガン (150 mg、138 mg) を分けて加え1日間攪拌した。これを酢酸エチルで希釈してセライトでろ過し、減圧濃縮して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール=49:1) にて精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (48 mg) を得た。

- TLC: Rf 0.38 (ジクロロメタン: メタノール=9:1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.07 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.40-3.92 (m, 10H), 4.62-4.76 (m, 2H), 6.54-6.64 (m, 3H), 7.02-7.12 (m, 3H), 7.26-7.62 (m, 5H), 7.95-8.13 (m, 3H)。

### 実施例 3 3



[ (6- { [ (3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンゾイル) (3-フェニ  
ルプロピル) アミノ] メチル} -1-オキシド-3-ピリジニル) オキシ]  
酢酸

- 実施例 13 (3) で製造した化合物 (100 mg) のジクロロメタン (1  
5 0 mL) 溶液にアルゴン下、2-クロロ過安息香酸 (47 mg) を加えた。  
30分後反応液をそのまま濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(ジクロロメタン: メタノール: 酢酸=80:2:1→60:2:1→4  
0:2:1) にて精製し以下の物性値を有する本発明化合物 (60 mg) を  
得た。
- 10 TLC: Rf 0.35 (ジクロロメタン: メタノール: 酢酸=20:2:1) ;  
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.13 (br s, 1H), 7.45-6.95 (m, 7H), 6.70-6.40 (m, 2H), 4.76  
(s, 2H), 4.64-4.42 (m, 2H), 3.90-3.10 (m, 8H), 2.65-2.30 (m, 2H), 2.10-1.70 (m, 5H)。

#### 実施例 34

- 15 2- {4- [3-オキシ-5-フェニル-2- (3, 4, 5-トリメトキシ  
ベンゾイル) ベンチル] フェノキシ} 安息香酸ベンジル
- 5-フェニル-1- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1, 3-ペ  
ンタンジオン (137 mg) のアセトニトリル (2.9 mL) -ジメチルスルホ  
キシド (0.48 mL) 混合溶液に室温にて、2- (4-プロモメチルフェノキシ)  
20 安息香酸ベンジル (159 mg)、炭酸カリウム (61 mg)、炭酸セシウ  
ム (3 mg) を加え一昼夜攪拌した。反応液に氷を加え、エーテルにて抽出  
し、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムにて乾燥して減圧濃縮した。  
得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル  
=5:1→3:1) 続いて p-TLC にて精製し、以下の物性値を有する  
25 本発明化合物 (110 mg) を得た。
- TLC: Rf 0.29 (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) 。

実施例 3 5

2- { 4- [ 3-オキソ-5-フェニル-2- (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) ペンチル] フェノキシ} 安息香酸

- 実施例 3 4 で製造した化合物 (100 mg) のメタノール (2 mL) 溶液  
5 に 10% バラジウム/炭素 (10 mg) を加え、水素雰囲気下激しく攪拌した。一時間後触媒をセライトろ過し、ろ液を濃縮した。残渣を p-TLC にて精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (75 mg) を得た。

TLC: Rf 0.40 (ジクロロメタン: メタノール = 10:1);

- NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.19 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.30-7.06 (m,  
10 10H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.92 (s, 3H),  
3.85 (s, 6H), 3.34 (dd, J = 14.0, 8.0 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 14.0, 6.5 Hz, 1H),  
2.90-2.60 (m, 4H)。

実施例 3 6

- 15 2- (4- { [ 6, 7, 8-トリメトキシ-4-オキソ-2- (2-フェニルエチル) -3 (4H) -キナゾリンイル] メチル} フェノキシ) 安息香酸  
メチル

- 2- { 4- (アミノメチル) フェノキシ} 安息香酸メチル (152 mg)  
および 6, 7, 8-トリメトキシ-2- (2-フェニルエチル) -4H-3,  
20 1-ベンゾキサジン-4-オン (200 mg) のピリジン (4 mL) 溶液を  
90°C で一昼夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層  
を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を濃縮した残渣をシリ  
カゲルカラムクロマトグラフィーにより分離・精製して以下の物性値を有す  
る本発明化合物 (161 mg) を得た。

- 25 TLC: Rf 0.29 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.93-7.88 (m, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.31-7.08 (m, 8H),  
6.97-6.86 (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.78 (s, 3H),

3.23-3.04 (m, 4H)。

### 実施例 3 7

2- (4- { [6, 7, 8-トリメトキシ-4-オキソ-2- (2-フェニルエチル) -3 (4H) -キナゾリンイル] メチル} フェノキシ) 安息香酸

実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 3 6 で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.55 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.19 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.31-7.16 (m, 8H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.24-3.06 (m, 4H)。

### 参考例 1 2

4- (メトキシメトキシ) ベンズアルデヒド

4-ヒドロキシベンズアルデヒド (5.0 g) のジクロロメタン (80 mL) 溶液に氷冷下ジイソプロピルエチルアミン (7.84 mL)、メトキシメチルクロリド (3.42 mL) を加え室温にて 1 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加えジクロロメタンにて抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (8.43 g) を得た。

TLC : Rf 0.54 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 9.91 (s, 1H), 7.87-7.82 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.50 (s, 3H)。

### 25 参考例 1 3

N- { (1 Z) - [4- (メトキシメトキシ) フェニル] メチレン} -3-フェニル-1-プロパンアミン

参考例 12 で製造した化合物 (520 mg) のジクロロメタン (15 mL) 溶液に 3-フェニルプロピルアミン (445 mg) を加え室温で 1 時間撹拌した。反応液を硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を濃縮し、標題化合物を得た。本品は精製することなく参考例 14 の原料とした。

5

#### 参考例 14

- 4, 5, 6-トリメトキシ-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-2-(3-フェニルプロピル)-1-イソインドリノン
- 3, 4, 5-トリメトキシ-N-フェニルベンズアミド (1.05 g) のテトラヒドロフラン (18 mL) 溶液に、-78℃にてn-ブチルリチウム (1.55 Mヘキサン溶液、1.4 mL) を滴下後、-10℃から-20℃にて 2 時間撹拌した。次いで、別途調製した〔参考例 13 で製造した化合物のテトラヒドロフラン (6 mL) 溶液に、-40℃にて三フッ化ホウ素エーテル錯体 (472 μL) を加え、-25℃付近で 5 分撹拌した〕溶液を、-78℃で滴下後、80℃まで昇温し、3 時間撹拌した。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出物を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=6:1→1:1) にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (218 mg) を得た。
- 20 TLC: R<sub>f</sub> 0.25 (ヘキサン：酢酸エチル=2:1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.26-6.96 (m, 10H), 5.35 (s, 1H), 5.18-5.13 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.59 (t, J=8.0 Hz, 2H), 1.90-1.78 (m, 2H)。

#### 25 実施例 38

{4-[5, 6, 7-トリメトキシ-3-オキソ-2-(3-フェニルプロピル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]フェノキシ}

## 酢酸メチル

- 参考例 14 で製造した化合物 (218 mg) の 1, 4-ジオキサン (5 mL) 溶液に、4 N 塩化水素/ジオキサン溶液 (2.2 mL) を加え 1 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出物を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を濃縮し、粗生成物 (214 mg) を得た。このうち 107 mg をアセトン (2.5 mL) に溶解し、炭酸カリウム (41 mg)、プロモ酢酸メチル (27  $\mu$ L) を加え一昼夜攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出物を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムにて乾燥後溶媒を濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1  $\rightarrow$  1 : 2) にて精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (97 mg) を得た。
- TLC: Rf 0.48 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1);
- NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.27-7.11 (m, 6H), 7.07-7.02 (m, 2H), 6.87-6.83 (m, 2H), 5.35 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.93-3.84 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.91-2.82 (m, 1H), 2.59 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.89-1.78 (m, 2H).

## 実施例 39

- {4-[5, 6, 7-トリメトキシ-3-オキソ-2-(3-フェニルプロピル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]フェノキシ}酢酸
- 実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 38 で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。
- TLC: Rf 0.55 (ジクロロメタン: メタノール: 酢酸 = 90 : 9 : 1);
- NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.26-7.10 (m, 6H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.88-6.85 (m, 2H), 5.34 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 2H), 1.87-1.75 (m, 2H).

実施例 4 0

2- [4- (3-ベンジル-6, 7, 8-トリメトキシ-4-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-キナゾリンイル) フェノキシ] -4-メチル安息香酸メチル

- 5 2-アミノ-N-ベンジル-3, 4, 5-トリメトキシベンズアミド (276 mg) のジメチルアセトアミド (10 mL) 溶液に、2- (4-ホルミルフェノキシ) -4-メチル安息香酸メチル (400 mg) および酢酸 (0.5 mL) を加え 105℃にて5時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ酢酸エチルにて抽出した。抽出物を水、飽和食塩水で洗浄し
- 10 硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を濃縮し、本発明化合物を得た。本品はそのまま実施例 4 1 の原料として用いた。

実施例 4 1

- 2- [4- (3-ベンジル-6, 7, 8-トリメトキシ-4-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-キナゾリンイル) フェノキシ] -4-メチル安息香酸
- 15

実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 4 0 で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TL C : R f 0.62 (メタノール : ジクロロメタン = 1 : 9) ;

- 20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34-7.20 (m, 8H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.83-6.77 (m, 3H), 5.69 (s, 1H), 5.41 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

実施例 4 2

- 25 4-メチル-2- {4- [6, 7, 8-トリメトキシ-4-オキソ-3- (2-フェニルエチル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-キナゾリンイル] フェノキシ} 安息香酸メチル

2-アミノ-N-ベンジル-3, 4, 5-トリメトキシベンズアルデヒドの代わりに2-アミノ-3, 4, 5-トリメトキシ-N-(2-フェニルエチル)-ベンズアミドを用いて、実施例40と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

- 5 TLC: Rf 0.48 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1)。

#### 実施例43

4-メチル-2-{4-[6, 7, 8-トリメトキシ-4-オキシ-3-(2-フェニルエチル)-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリンイル]フェノキシ}

- 10 安息香酸メチル

実施例42で製造した化合物(211mg)のアセトン(5mL)溶液に過マンガン酸カリウム(344mg)を加え室温にて1.5時間撹拌した。反応液を水で希釈し酢酸エチルにて抽出した。抽出物を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル=2:1)にて精製し、以下の物性値を有する本発明化合物(176mg)を得た。

- 15 TLC: Rf 0.49 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1)。

TLC: Rf 0.49 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1)。

#### 実施例44

- 20 4-メチル-2-{4-[6, 7, 8-トリメトキシ-4-オキシ-3-(2-フェニルエチル)-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリンイル]フェノキシ}

安息香酸

実施例1で製造した化合物の代わりに実施例43で製造した化合物を用いて、実施例2と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

- 25 TLC: Rf 0.48 (メタノール: ジクロロメタン=1:9) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 3H), 7.14-7.07 (m, 3H), 6.94-6.88 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.27 (t, J =

7.5 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 2.94 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H)。

#### 参考例 1 5

- 5 2- (4- { (Z) - [ (3-フェニルプロピル) イミノ] メチル} フェノキシ) 安息香酸メチル

参考例 1 2 で製造した化合物の代わりに 2- (4-ホルミルフェノキシ) 安息香酸メチルを用いて、参考例 1 3 と同様の操作をし、標題化合物を得た。本品は精製することなく実施例 4 5 の原料とした。

10

#### 実施例 4 5

2- {4- [4-オキソ-3- (3-フェニルプロピル) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンゾチアジン-2-イル] フェノキシ} 安息香酸メチル

- 15 参考例 1 5 で製造した化合物 (430 mg) およびチオサリチル酸 (178 mg) のキシレン (10 mL) 溶液を 3 時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1) にて精製し、以下の物性
- 20 値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1)。

#### 実施例 4 6

- 25 2- {4- [4-オキソ-3- (3-フェニルプロピル) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンゾチアジン-2-イル] フェノキシ} 安息香酸

実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 4 5 で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。



TLC: R<sub>f</sub> 0.48 (メタノール:ジクロロメタン=1:9);  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.19-8.10 (m, 2H), 7.49-7.40 (m, 1H), 7.35-7.08 (m, 1H),  
 6.97-6.89 (m, 2H), 6.83-6.76 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.38-4.28 (m, 1H), 3.13-3.03 (m,  
 1H), 2.82-2.65 (m, 2H), 2.13-2.00 (m, 2H).

5

#### 参考例 1 6

(4R) - 1 - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンゾイル) - 4-ヒドロキシ-L-プロリンメチルエステル

- 参考例 6 で製造した化合物の代わりに (4R) - 4-ヒドロキシ-L-プロリンメチルエステル・塩酸塩を用いて、実施例 1 1 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.29 (酢酸エチルのみ)。

#### 参考例 1 7

- 15 (4R) - 1 - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンゾイル) - 4- (メトキシメトキシ) - 2 - (2-フェニルビニル) ピロリジン

- 参考例 1 6 で製造した化合物 (1.75 g) のジクロロメタン (25 mL) 溶液に、メトキシメチルクロリド (0.48 mL) およびジイソプロピルエチルアミン (1.2 mL) を加え一昼夜攪拌した。反応液に 0.5N 塩酸を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=9:1→1:1) にて精製し、粗生成物 (1.52 g) を得た。次いで、本品のテトラヒドロフラン (40 mL) 溶液に水素化ホウ素リチウム (180 mg) を加え、1 時間攪拌した。反応液に 0.5N 塩酸を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を濃縮し、粗生成物 (1.39 g) を得た。次いで、本品のジメチルスルホキシド (20 mL) 溶液にトリエチルアミン (2.0 mL)

および三酸化硫黄・ピリジン錯体 (1.3 g) を加え、1.5 時間攪拌した。反応液に 0.5N 塩酸を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出物を水、飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を濃縮し、粗生成物 (1.13 g) を得た。

- ベンジル (トリフェニル) ホスホニウムクロリド (1.95 g) のテトラヒドロフラン (35 mL) 溶液にカリウム *tert*-ブトキシド (560 mg) を氷冷下加え、そのまま 30 分攪拌し、さらに上記の粗生成物を加え、30 分攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 9 : 1 → 1 : 1) にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (1.59 g、E/Z 混合物) を得た。

TLC : Rf 0.50 and 0.67 (酢酸エチルのみ)。

#### 参考例 18

- 15 (3R) - 1 - (3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルベンゾイル) - 5 - (2 - フェニルエチル) - 3 - ビロリジノール

- 参考例 17 で製造した化合物 (1.59 g) のメタノール (5 mL) - テトラヒドロフラン (20 mL) 混合溶液に 10% パラジウム/炭素 (100 mg) を加え水素雰囲気下一昼夜攪拌した。触媒を除去後濃縮し、粗生成物 (780 mg) を得た。次いで、本品に 4N 塩化水素/ジオキサン溶液 (20 mL) を加え、一時間攪拌した。溶媒を濃縮後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (722 mg) を得た。

- 25 TLC : Rf 0.33 (酢酸エチルのみ)。

#### 実施例 47

3- { [ (3S) -1- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンゾイル) -  
5- (2-フェニルエチル) -3-ピロリジンイル] オキシ} 安息香酸メチ  
ル

- 参考例18で製造した化合物(80mg)のテトラヒドロフラン(3mL)  
5 溶液に3-ヒドロキシ安息香酸メチル(40mg)、アゾジカルボン酸ジビ  
ペリジド(83mg)およびトリフェニルホスフィン(86mg)を加え一  
昼夜攪拌した。溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)にて精製し、以下の物性値を有する本  
発明化合物(62.8mg)を得た。
- 10 T L C : R f 0.32 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1)。

#### 実施例48

- 3- { [ (3R) -1- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンゾイル) -  
5- (2-フェニルエチル) -3-ピロリジンイル] オキシ} 安息香酸  
15 実施例1で製造した化合物の代わりに実施例47で製造した化合物を用い  
て、実施例2と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。  
T L C : R f 0.51 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H),  
7.35-7.00 (m, 6H), 6.61 (s, 2H), 5.00-4.90 (m, 1H), 4.70-4.50 (m, 1H), 4.00-3.60 (m,  
20 8H), 2.80-2.00 (m, 9H)。

#### 実施例49

- 4- { [ (3S) -1- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンゾイル) -  
5- (2-フェニルエチル) -3-ピロリジンイル] オキシ} 安息香酸メチ  
25 ル  
3-ヒドロキシ安息香酸メチルの代わりに4-ヒドロキシ安息香酸メチル  
を用いて、実施例47と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合

物を得た。

TLC: Rf 0.62 (酢酸エチルのみ)。

#### 実施例 50

- 5 4- { [ (3S) -1- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンゾイル) -  
5- (2-フェニルエチル) -3-ピロリジンイル] オキシ} 安息香酸

実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 49 で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.34 (ジクロロメタン: メタノール=19:1) ;

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.30 (m, 9H), 3.94 (m, 8H), 4.79 (m, 2H), 6.59 (s, 2H), 6.89 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 8.06 (d, J=8.5 Hz, 2H)。

#### 参考例 19

- (3S) -1- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンゾイル) -5- (2-  
15 -フェニルエチル) -3-ピロリジノール

3-ヒドロキシ安息香酸メチルの代わりに安息香酸を用いて、実施例 47 → 実施例 48 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.27 (酢酸エチルのみ)。

- 20 実施例 51

3- { [ (3R) -1- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンゾイル) -  
5- (2-フェニルエチル) -3-ピロリジンイル] オキシ} 安息香酸メチル

- 参考例 18 で製造した化合物の代わりに参考例 19 で製造した化合物を用いて実施例 47 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.22 (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1)。

実施例 5 2

3- [ (3R) -1- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンゾイル) -  
5- (2-フェニルエチル) -3-ピロリジンイル] オキシ} 安息香酸

- 5 実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 5 1 で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.33 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

- NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.97 (m, 5H), 2.49 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 3.68 (m, 8H), 4.58 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 6.62 (s, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.26 (m, 6H), 7.48 (m, 1H), 7.68 (m, 1H).
- 10

参考例 2 0

5- (ベンジロキシ) -1- (フェニルスルホニル) -1H-インドール

- 水素化ナトリウム (920 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 懸濁液に氷冷下、5-ベンジロキシインドール (4.5 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を加え、室温にて 30 分攪拌した。ここにベンゼンスルホニルクロリド (2.8 mL) を氷冷下加えた後 40 °C にて 1 時間攪拌した。反応液に氷冷下飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出物を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離・精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (6.4 g) を得た。
- 20

TLC : Rf 0.74 (ベンゼン : 酢酸エチル = 20 : 1) 。

参考例 2 1

- 25 [5- (ベンジロキシ) -1- (フェニルスルホニル) -1H-インドール-2-イル] (3, 5-ジメトキシフェニル) メタノン

参考例 2 0 で製造した化合物 (540 mg) のテトラヒドロフラン (5 mL)

- L) 溶液に、 $-78^{\circ}\text{C}$ にてリチウムジイソプロピルアミド (1.8M溶液、1.24 mL) を加え30分かけて $-20^{\circ}\text{C}$ まで昇温した。これを再度 $-78^{\circ}\text{C}$ に冷却し、N, 3, 5-トリメトキシ-N-メチルベンズアミド (670 mg) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を加え、そのまま30分攪拌した後 $0^{\circ}\text{C}$ まで2時間かけて昇温し、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出物を飽和食塩水を用いて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離・精製し以下の物性値を有する標題化合物 (640 mg) を得た。
- TLC: Rf 0.41 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;
- 10 NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.05-7.99 (m, 3H), 7.61-7.33 (m, 8H), 7.18-7.03 (m, 4H), 6.88-6.86 (m, 1H), 6.70 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.83 (s, 6H).

### 参考例 2.2

- [5- (ベンジロキシ) -1H-インドール-2-イル] (3, 5-ジメトキシフェニル) メタノン

- 参考例 2.1 で製造した化合物 (350 mg) のテトラヒドロフラン (4 mL) -メタノール (2 mL) 混合溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え $60^{\circ}\text{C}$ にて2時間攪拌した。反応液に $0^{\circ}\text{C}$ にて水を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出物を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離・精製し以下の物性値を有する標題化合物 (230 mg) を得た。

- TLC: Rf 0.43 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;
- 20 NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.17 (br s, 1H), 7.49-7.30 (m, 6H), 7.16-7.09 (m, 5H), 6.70 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.87 (s, 6H).

### 参考例 2.3

- [5- (ベンジロキシ) -1- (2-フェニルエチル) -1H-インドール

—2—イル] (3, 5—ジメトキシフェニル) メタノン

参考例 22 で製造した化合物 (230 mg) の N, N—ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、炭酸カリウム (163 mg)、2—フェネチルブロミド (160  $\mu$ L) を順に加えて、80°C で 2 時間、120°C で 2 日間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離・精製し以下の物性値を有する標題化合物 (110 mg) を得た。

TLC: Rf 0.58 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1)。

10

### 実施例 53

{ [2—(3, 5—ジメトキシベンゾイル)—1—(2—フェニルエチル)—1H—インドール—5—イル] オキシ} 酢酸エチル

参考例 23 で製造した化合物 (110 mg) の酢酸エチル (2 mL) —エタノール (2 mL) 混合溶液に、10%パラジウム/炭素 (20 mg) を加え、水素雰囲気 50°C で 2 時間撹拌した。触媒をセライトろ過し、ろ液を濃縮し粗生成物 (98 mg) を得た。本品をアセトン (2 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (60 mg)、プロモ酢酸エチル (64  $\mu$ L) を順に加えて、室温で一晩撹拌した。この溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離・精製し以下の物性値を有する本発明化合物 (120 mg) を得た。

20 TLC: Rf 0.26 (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.33-7.11 (m, 7H), 7.02-7.00 (m, 1H), 6.95-6.93 (m, 3H), 6.67 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.28 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 6H), 3.13 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

25

実施例 5.4

{ [ 2 - ( 3 , 5 - ジメトキシベンゾイル ) - 1 - ( 2 - フェニルエチル )  
- 1 H - インドール - 5 - イル ] オキシ } 酢酸

- 実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 5.3 で製造した化合物を用いて、  
5 実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.21 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.34-7.05 (m, 8H), 6.96-6.93 (m, 3H), 6.68 (t, J = 2.5 Hz, 1H),  
4.83-4.74 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.17-3.10 (m, 2H)。

10 実施例 5.5

2 - { [ 2 - ( 3 , 5 - ジメトキシベンゾイル ) - 1 - ( 2 - フェニルエチル )  
- 1 H - インドール - 6 - イル ] オキシ } 安息香酸

- 5 - ペンジロキシインドールの代わりに 6 - ペンジロキシインドールを、  
2 - フェネチルブロミドの代わりに 2 - フルオロ安息香酸メチルを用いて、  
15 参考例 2.0 → 参考例 2.1 → 参考例 2.2 → 参考例 2.3 → 実施例 5.3 → 実施例 5.4  
と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.54 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

- NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.25 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.52-7.45 (m,  
1H), 7.28-7.07 (m, 7H), 6.99-6.87 (m, 4H), 6.82-6.77 (m, 1H), 6.70 (t, J = 2.5 Hz,  
20 1H), 4.75 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.13 (t, J = 7.0 Hz, 2H)。

参考例 2.4

6 - プロモ - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - インドール

- 5 - ペンジロキシインドールの代わりに 6 - プロモインドールを用いて参  
25 考例 2.0 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.71 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) 。



参考例 2 5

[6-ブロモ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-2-イル]  
(3, 5-ジメトキシフェニル) メタノン

- 参考例 2 0 で製造した化合物の代わりに参考例 2 4 で製造した化合物を用  
5 いて、参考例 2 1 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得  
た。

TLC : Rf 0.57 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

参考例 2 6

- 10 (6-ブロモ-1H-インドール-2-イル) (3, 5-ジメトキシフェニ  
ル) メタノン

参考例 2 1 で製造した化合物の代わりに参考例 2 5 で製造した化合物を用  
いて、参考例 2 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得  
た。

- 15 TLC : Rf 0.70 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

参考例 2 7

[6-ブロモ-1-(2-フェニルエチル)-1H-インドール-2-イル]  
(3, 5-ジメトキシフェニル) メタノン

- 20 参考例 2 2 で製造した化合物の代わりに参考例 2 6 で製造した化合物を用  
いて、参考例 2 3 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得  
た。

TLC : Rf 0.45 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)。

実施例 5 6

2- [2-(3, 5-ジメトキシベンゾイル)-1-(2-フェニルエチル)  
-1H-インドール-6-イル] 安息香酸メチル

2-ブロモ安息香酸メチルの代わりに参考例 27 で製造した化合物を、4-ホルミルフェニルホウ酸の代わりに 2-メトキシカルボニルフェニルホウ酸を用いて、参考例 1 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

- 5 TLC: Rf 0.50 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1)。

#### 実施例 57

2-[2-(3, 5-ジメトキシベンゾイル)-1-(2-フェニルエチル)-1H-インドール-6-イル] 安息香酸

- 10 実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 56 で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.53 (ジクロロメタン: メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.00-6.70 (m, 16H), 4.80 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.16 (t, J = 7.5 Hz, 2H)。

15

#### 実施例 58

2-[2-(3, 5-ジメトキシベンゾイル)-1-(2-フェニルエチル)-1H-インドール-5-イル] 安息香酸

6-ブロモインドールの代わりに 5-ブロモインドールを用いて、参考例

- 20 24→参考例 25→参考例 26→参考例 27→実施例 56→実施例 57 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.70 (ジクロロメタン: メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.98-7.95 (m, 1H), 7.63-7.10 (m, 11H), 7.05 (s, 1H), 6.97 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 6.68 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 6H), 3.18 (t,

- 25 J = 7.5 Hz, 2H)。

#### 参考例 28

(4-ブロモ-2-ニトロフェニル) (2-フェニルエチル) アミン

- 4-ブロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (5.0 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (25 mL) 溶液に氷冷下2-フェニルエチルアミン (6.3 mL) を加え、すぐに室温に昇温し、30分後60℃に加熱し、さらに2時間間攪拌した。反応液に氷を加えエーテルにて抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (7.3 g) を得た。

TLC: Rf 0.53 (ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1) ;

- NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.48 (ddd, J = 9.0, 2.5, 0.5 Hz, 1H), 7.40-7.20 (m, 5H), 6.76 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.02 (t, J = 7.0 Hz, 2H)。

#### 参考例 29

4-ブロモ-N<sup>1</sup>-(2-フェニルエチル)-1, 2-ベンゼンジアミン

- 参考例 28 で製造した化合物 (3.0 g) の酢酸 (12 mL) 溶液を120℃に加熱し、ここに鉄粉 (1.75 g) を加え2時間攪拌した。触媒を除去後、溶媒を濃縮した。残渣に水、1N水酸化ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出物を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (690 mg) を得た。

- TLC: Rf 0.93 (ジクロロメタン: メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-7.20 (m, 5H), 6.91 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.36 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.30 (br s, 3H), 2.96 (t, J = 7.0 Hz, 2H)。

#### 参考例 30

5-ブロモ-N<sup>1</sup>-(2-フェニルエチル)-1H-ベンズイミダゾール

参考例 29 で製造した化合物 (650 mg) のギ酸 (8 mL) 溶液を1時

- 間加熱還流した。反応液をそのまま濃縮し、残さを水にあげ、酢酸エチルにて抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1→1：1）にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物（645mg）を得た。

TLC：Rf 0.11（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）；

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.93 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.39 (dd, J=8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.35-7.20 (m, 4H), 7.00-6.95 (m, 2H), 4.38 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.12 (t, J=7.0 Hz, 2H)。

10

#### 参考例 31

[5-ブロモ-1-(2-フェニルエチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル] (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) メタノン

- 参考例20で製造した化合物の代わりに参考例30で製造した化合物を、
- 15 N, 3, 5-トリメトキシ-N-メチルベンズアミドの代わりにN, 3, 4, 5-テトラメトキシ-N-メチルベンズアミドを用いて、参考例21と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC：Rf 0.87（ヘキサン：酢酸エチル＝1：2）；

- NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.04 (dd, J=2.0, 0.5 Hz, 1H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.49 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.28-7.08 (m, 6H), 4.80 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 3.19 (t, J=7.0 Hz, 2H)。

#### 実施例 59

- 2-[1-(2-フェニルエチル)-2-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル] 安息香酸メチル

2-ブロモ安息香酸メチルの代わりに参考例31で製造した化合物を、4-ホルミルフェニルボウ酸の代わりに2-メトキシカルボニルフェニルボウ

酸を用いて、参考例 1 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.35 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.90-7.86 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 3H), 7.48-7.37 (m, 4H),

- 5 7.28-7.20 (m, 5H), 4.83 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 3.66 (s, 3H), 3.16 (t, J = 7.5 Hz, 2H)。

#### 実施例 6 Q

- 2- [1- (2-フェニルエチル) -2- (3, 4, 5-トリメトキシベン  
10 ゾイル) -1H-ベンズイミダゾール-5-イル] 安息香酸

実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 59 で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.44 (ジクロロメタン: メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.92 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60-7.40 (m, 6H),

- 15 7.30-7.10 (m, 6H), 4.78 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 3.22 (t, J = 8.0 Hz, 2H)。

#### 実施例 61 (1) ~ 61 (2)

- 4-ブromo-1-フルオロ-2-ニトロベンゼンまたは相当するフッ素化  
20 化合物を、N, 3, 4, 5-テトラメトキシ-N-メチルベンズアミドまたは  
相当するアミド化合物、2-メトキシカルボニルフェニルホウ酸または相当  
するホウ素化合物を用いて、参考例 28 → 参考例 29 → 参考例 30 → 参考例  
31 → 実施例 59 → 実施例 60 と同様の操作をし、以下に示す本発明化合物  
を得た。

25

#### 実施例 61 (1)

2- [2- (3, 5-ジメトキシベンゾイル) -1- (2-フェニルエチル)

－1 H－ベンズイミダゾール－6－イル] 安息香酸

TLC: Rf 0.50 (ジクロロメタン: メタノール=10:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.86-7.74 (m, 2H), 7.56 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44-7.08 (m, 11H), 6.71 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 6H), 3.16 (t, J = 7.5 Hz, 2H).

5

#### 実施例 6 1 (2)

3－[2－(3, 5－ジメトキシベンゾイル)－1－(2－フェニルエチル)－1 H－ベンズイミダゾール－6－イル] 安息香酸

TLC: Rf 0.51 (ジクロロメタン: メタノール=10:1);

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.35 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.14 (dt, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.86 (dt, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.39 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 7.26-7.08 (m, 5H), 6.73 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.25 (t, J = 7.5 Hz, 2H).

#### 15 実施例 6 2 (1) ~ 6 2 (4)

4－プロモ－1－フルオロ－2－ニトロベンゼンまたは相当するフッ素化合物と、N, 3, 5－トリメトキシ－N－メチルベンズアミドを用いて、参考例 2 8→参考例 2 9→参考例 3 0→参考例 3 1 と同様の操作をし、以下に示す本発明化合物を得た。

20

#### 実施例 6 2 (1)

2－(3, 5－ジメトキシベンゾイル)－1－(2－フェニルエチル)－1 H－ベンズイミダゾール－5－カルボン酸

TLC: Rf 0.35 (ジクロロメタン: メタノール=10:1);

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.73 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 7.24-7.08 (m, 5H), 6.74 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.21 (t, J = 7.5 Hz, 2H).

実施例 6 2 (2)

[2- (3, 5-ジメトキシベンゾイル) - 1- (2-フェニルエチル) - 1H-ベンズイミダゾール-6-イル] 酢酸

- 5 T L C : R f 0.40 (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.10-6.92 (m, 7H), 6.76 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 4.90-4.80 (m, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.78 (s, 2H), 3.15 (t, J = 7.0 Hz, 2H)。

10 実施例 6 2 (3)

{ [2- (3, 5-ジメトキシベンゾイル) - 1- (2-フェニルエチル) - 1H-ベンズイミダゾール-6-イル] オキシ} 酢酸

- T L C : R f 0.48 (ジクロロメタン : メタノール : 水, 8 : 2 : 0.1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.12-6.94 (m, 9H), 6.76 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 4.95-4.80 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.15 (t, J = 7.0 Hz, 2H)。
- 15

実施例 6 2 (4)

2- { [2- (3, 5-ジメトキシベンゾイル) - 1- (2-フェニルエチル) - 1H-ベンズイミダゾール-6-イル] オキシ} 安息香酸

- 20 T L C : R f 0.42 (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.27 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.40 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.30-7.02 (m, 7H), 6.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.74 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.18 (t, J = 7.5 Hz, 2H)。

25

参考例 3 2

7- (ベンジロキシ) - 3, 4-ジヒドロ-2, 3 (1H) -イソキノリン

ジカルボン酸, 3-ベンジルエステル, 2-tert-ブチルエステル

- 7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 (1.0 g) の 1, 4-ジオキサン (16 mL) - 水 (8 mL) 混合溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (8 mL)、ジ-tert-ブチルジカルボナート (1.97 mL) を加え、4 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出物を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を濃縮し、粗生成物 (2.59 g) を得た。本品の N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に炭酸カリウム (2.42 g)、ベンジルブロミド (2.1 mL) を加え 2 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 9 : 1 → 9 : 1) にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (3.86 g) を得た。
- TLC: R<sub>f</sub> 0.58 (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) ;
- NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.44-6.71 (m, 13H), 5.20-4.80 (m, 5H), 4.64 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 16.5 Hz, 1H), 3.30-3.10 (m, 2H), 1.56-1.40 (m, 9H)。

### 参考例 3.3

- 7-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)-3, 4-ジヒドロ-2-(1H)-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチル

- 参考例 3.2 で製造した化合物 (3.44 g) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液に水素化ホウ素リチウム (237 mg) を加え、2 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出物を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1 → 2 : 1) にて精製し、粗生成物 (2.25 g) を得た。次いで、本品のジメチルスルホキシド (30 mL) 溶液にトリエチルアミン (4.2 mL) および三酸化硫黄・ピリジン錯体 (2.9 g)



を加え、2時間攪拌した。反応液に1 N塩酸を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を濃縮し、粗生成物を得た。

- ベンジル(トリフェニル)ホスホニウムクロリド(4.74 g)のテトラヒドロフラン(30 mL)溶液にカリウム tert-ブトキシド(1.5 g)を氷冷下に加え、そのまま30分攪拌し、さらに上記の粗生成物のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液を加え、5分攪拌した。反応液に1 N塩酸を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を濃縮し、粗生成物(2.68 g)を得た。次いで本品のメタノール(20 mL)ーテトラヒドロフラン(20 mL)混合溶液に10%パラジウム/炭素(260 mg)を加え水素雰囲気下4時間攪拌した。触媒を除去後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1→3:1)にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物(1.00 g)を得た。
- TLC: R<sub>f</sub> 0.25 (ヘキサン:酢酸エチル=9:1);
- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.29-7.12 (m, 5H), 6.96 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.68-6.55 (m, 2H), 5.58 (s, 1H), 4.97-4.36 (m, 2H), 4.16 (d, J=17.0 Hz, 1H), 3.00 (dd, J=5.5, 16.0 Hz, 1H), 2.69-2.52 (m, 3H), 1.86-1.55 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

#### 参考例 3 4

- { [3-(2-フェニルエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-7-イソキノリンイル] オキシ } 酢酸メチル

- 参考例 3 3 で製造した化合物(330 mg)のアセトン(5 mL)溶液に炭酸カリウム(155 mg)、プロモ酢酸メチル(103 μL)を加え、17時間攪拌した。反応液に1 N塩酸を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出物を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1→4:1)にて精製し、粗生成物(395 mg)を得た。次いで、本品に4

N塩化水素／ジオキサン（10 mL）を加え、1時間攪拌した。反応液を濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物（335 mg）を得た。

TLC: Rf 0.39（ジクロロメタン：メタノール＝9：1）；

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.33-7.17 (m, 6H), 6.90 (dd, J=2.5, 8.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J=2.5 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.39 (d, J=17 Hz, 1H), 4.34 (d, J=17 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.22 (dd, J=5.0, 17 Hz, 1H), 2.94-2.74 (m, 3H), 2.21-1.94 (m, 2H)。

### 実施例 6 3

{ [2- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンゾイル) -3- (2-フェニルエチル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-7-イソキノリンイル] オキシ} 酢酸メチル

参考例 3 で製造した化合物の代わりに参考例 3 4 で製造した化合物、3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシ安息香酸の代わりに 3, 5-ジメトキシ-4-メチル安息香酸を用いて、実施例 4 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.41（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）。

### 実施例 6 4

{ [2- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンゾイル) -3- (2-フェニルエチル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-7-イソキノリンイル] オキシ} 酢酸

実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 6 3 で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.47（ジクロロメタン：メタノール：酢酸＝90：10：1）；

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.30-6.43 (m, 10H), 5.50-4.17 (m, 5H), 3.86-3.80 (m, 6H), 3.23-2.39 (m, 4H), 2.18-1.55 (m, 5H)。

実施例 65 (1) ~ 65 (2)

- 7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸または相当するフェノール化合物と、2-フルオロ安息香酸メチルを用いて、参考例 3 2→参考例 3 3→参考例 3 4→実施例 6 3→実施例 6 4と同様の操作をし、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例 65 (1)

- 2- { [2- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンゾイル) -3- (2-フェニルエチル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-7-イソキノリンイル]  
 10 オキシ} 安息香酸  
 T L C : R f 0.51 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.20 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.06 (m, 10H), 6.60 (m, 2H), 5.34 (m, 1H), 4.48 (m, 2H), 3.80 (m, 6H), 3.20 (m, 1H), 2.66 (m, 3H), 1.88 (m, 5H)。

15 実施例 65 (2)

- 2- { [2- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンゾイル) -3- (2-フェニルエチル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-イソキノリンイル]  
 オキシ} 安息香酸  
 T L C : R f 0.49 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;  
 20 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.89 (m, 5H), 2.65 (m, 3H), 3.21 (m, 1H), 3.82 (m, 6H), 4.49 (m, 2H), 5.32 (m, 1H), 6.56 (s, 2H), 7.11 (m, 10H), 7.49 (m, 1H), 8.21 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H)。

参考例 3 5

- 25 3- (2-フェニルエチル) -7- { [ (トリフルオロメチル) スルホニル]  
 オキシ} -3, 4-ジヒドロ-2 (1H) -イソキノリンカルボン酸 tert-  
 ブチル

- 参考例 3 3 で製造した化合物 (500 mg) のピリジン (15 mL) 溶液にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (286  $\mu$ L) を氷冷下に加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1  $\rightarrow$  4 : 1) にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物を得た。
- TLC : Rf 0.48 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;
- NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.61 (m, 1H), 2.62 (m, 3H), 3.07 (dd, J = 17, 6.0 Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.73 (m, 2H), 7.16 (m, 8H)。

### 参考例 3 6

- 7 - (2-ホルミルフェニル) - 3 - (2-フェニルエチル) - 3, 4-ジヒドロ-2 (1H) -イソキノリンカルボン酸 tert-ブチル
- 15 2-ブロモ安息香酸メチルの代わりに参考例 3 5 で製造した化合物を、4-ホルミルフェニルボウ酸の代わりに 2-ホルミルフェニルボウ酸を用いて、参考例 1 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。
- TLC : Rf 0.33 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) ;
- NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9.99 (s, 1H), 8.04-8.01 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.52-7.42 (m, 2H), 7.29-7.13 (m, 8H), 5.10-4.42 (m, 2H), 4.27 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 16, 5.5 Hz, 1H), 2.76-2.56 (m, 3H), 1.92-1.57 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。

### 参考例 3 7

- 3 - { 2 - [ 3 - (2-フェニルエチル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-7-イソキノリンイル ] フェニル } プロピオン酸エチル
- 25 参考例 3 6 で製造した化合物 (200 mg) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液に氷冷下 (ジエトキシホスホリル) 酢酸エチル (99  $\mu$ L) 、水

- 素化ナトリウム (1.9 mg) を加え、一昼夜撹拌した。反応液に 1 N 塩酸を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) にて精製し、粗生成物 (2.06 mg) を得た。次いで、本品のエタノール (8 mL) 溶液に 10% バラジウム/炭素 (40 mg) を加え水素雰囲気下 2 時間撹拌した。触媒を除去後濃縮し、粗生成物 (1.97 mg) を得た。次いで本品に 4 N 塩化水素/ジオキサン (5 mL) を加え 2 時間撹拌した。反応液を濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (2.06 mg) を得た。
- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.16 (m, 3H), 2.12 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.85 (m, 4H), 3.37 (m, 3H), 4.01 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 7.24 (m, 12H)。

#### 実施例 6.6

- 3- {2- [3- (2-フェニルエチル) - 2- (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-7-イソキノリンイル] フェニル} プロピオン酸エチル
- 15

- 参考例 3 で製造した化合物の代わりに参考例 3.7 で製造した化合物、3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシ安息香酸の代わりに 3, 4, 5-トリメトキシ安息香酸を用いて、実施例 4 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。
- 20

TLC: R<sub>f</sub> 0.61 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1)。

#### 実施例 6.7

- 3- {2- [3- (2-フェニルエチル) - 2- (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-7-イソキノリンイル] フェニル} プロピオン酸
- 25

実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 6.6 で製造した化合物を用い

て、実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.23 (ジクロロメタン : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.33-7.01 (m, 12H), 6.64 (s, 2H), 5.54-5.13 (m, 1H), 4.75-4.20 (m, 2H), 3.92-3.82 (m, 9H), 3.67-2.40 (m, 8H), 2.13-1.69 (m, 2H)。

5

### 参考例 38

3- (2-フェニルエチル) -6- { [ (トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} -3, 4-ジヒドロ-2 (1H) -イソキノリンカルボン酸 tert-ブチル

- 10 参考例 38 で製造した化合物の代わりに 6-ヒドロキシ-3- (2-フェニルエチル) -3, 4-ジヒドロ-2 (1H) -イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルを用いて、参考例 35 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.56 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) 。

15

### 参考例 39

2- [3- (2-フェニルエチル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-イソキノリンイル] 安息香酸メチル

- 20 2-ブロモ安息香酸メチルの代わりに参考例 38 で製造した化合物を、4-ホルミルフェニルホウ酸の代わりに 2-メトキシカルボニルフェニルホウ酸を用いて、参考例 1 と同様の操作をし、得られた粗生成物に 4N 塩化水素 / ジオキサンを加え 2 時間攪拌した。反応液を濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.40 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) 。

25

### 実施例 68

2- [2- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンゾイル) -3- (2-フ

エニルエチル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-イソキノリンイル]  
安息香酸メチル

- 参考例3で製造した化合物の代わりに参考例39で製造した化合物、3,  
5-ジメトキシ-4-ヒドロキシ安息香酸の代わりに3, 5-ジメトキシ-  
5 4-メチル安息香酸を用いて、実施例4と同様の操作をし、以下の物性値を  
有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.59 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1)。

#### 実施例69

- 10 2- [2- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンゾイル) -3- (2-フェニルエニルエチル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-イソキノリンイル]  
安息香酸

実施例1で製造した化合物の代わりに実施例68で製造した化合物を用いて、  
実施例2と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

- 15 TLC: Rf 0.44 (ジクロロメタン: メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.88 (m, 5H), 2.65 (m, 3H), 3.26 (dd, J = 16.0 Hz, 5.5 Hz, 1H),  
3.83 (m, 6H), 4.48 (m, 2H), 5.34 (m, 1H), 6.58 (m, 2H), 7.09 (m, 8H), 7.34 (m, 1H),  
7.42 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.93 (dd, J = 8.0 Hz, 1.0 Hz, 1H)。

#### 20 参考例40

(4- (N- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル) -N-  
- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) アセトアミド

- アルゴン雰囲気下、実施例2(4)で製造した化合物(400mg、0.868  
mmo l)の塩化メチレン(4mL)溶液を0℃に冷却し、オキザリルクロ  
25 リド(221mg、1.74mmo l)を加え、続いてN, N-ジメチルホルムア  
ミドを触媒量加え、1時間室温まで昇温しながら攪拌した。反応液を濃縮し、  
酸クロリドを調製した。28%アンモニア水溶液(5mL) -テトラヒドロ

フラン（5 mL）の混合溶液を0℃に冷却し、続いて前述の酸クロリドのテトラヒドロフラン（5 mL）溶液を滴下し、20分間攪拌した。酢酸エチルにて抽出し、抽出物を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物（400 mg）を得た。

- 5    T L C : R f 0.40 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;  
      NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.42-6.90 (m, 9H), 6.53 (s, 2H), 5.37 (br s, 2H), 4.80-4.42 (m, 2H), 3.88-3.60 (m, 6H), 3.60-3.10 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.75-2.32 (m, 2H), 2.12-1.70 (m, 5H)
- 10   参考例 4 1  
      (4- (N- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) アセトニトリル  
      アルゴン気流下、参考例 4 0 で製造した化合物 (395 mg、0.859 mmol) の塩化メチレン (5 mL) 溶液に、0℃にてピリジン (208 μL、2.58  
 15   mmol)、無水トリフルオロメタンスルホン酸 (289 μL、1.72 mmol) を加え、そのまま2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1 → 2 : 1）にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物（290 mg）を得た。
- 20   NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.40-6.90 (m, 9H), 6.52 (s, 2H), 4.80-4.40 (m, 2H), 3.90-3.60 (m, 6H), 3.74 (s, 2H), 3.60-3.10 (m, 2H), 2.78-2.30 (m, 2H), 2.18-1.76 (m, 2H), 2.07 (s, 3H)。

#### 実施例 7 0

- 25   3, 5-ジメトキシ-4-メチル-N- (3-フェニルプロピル) -N- [4- (1H-テトラゾール-5-イルメチル) ベンジル] ベンズアミド  
      参考例 4 1 で製造した化合物 (283 mg、0.640 mmol) のトルエン (4



- mL) 溶液に、トリメチルスズアジド (263mg、1.28mmol) を加え、15時間加熱還流した。反応液をセライト上にろ過し、ろ液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=12:1) にて精製し以下の物性値を有する本発明化合物 (130mg) を得た。
- TLC: Rf 0.69 (塩化メチレン：メタノール=4:1) ;
- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.40-6.85 (m, 9H), 6.54 (s, 2H), 4.70-4.35 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.85-3.45 (m, 6H), 3.40-3.04 (m, 2H), 2.65-2.25 (m, 2H), 2.05-1.70 (m, 5H).

10 実施例 71 (1) ~ 71 (2)

実施例 2 (4) で製造した化合物の代わりに相当するカルボン酸を用いて、参考例 40 → 参考例 41 → 実施例 70 と同様の操作をし、以下に示す本発明化合物を得た。

15 実施例 71 (1)

3, 5-ジメトキシ-4-メチル-N-(3-フェニルプロピル)-N-{4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ]ベンジル}ベンズアミド

- TLC: Rf 0.31 (塩化メチレン：メタノール=9:1) ;
- 20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.08 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.44-6.82 (m, 11H), 6.57 (s, 2H), 4.75-4.40 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 6H), 3.42-3.08 (m, 2H), 2.65-2.28 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.97-1.75 (m, 2H).

実施例 71 (2)

- 25 3, 4, 5-トリメトキシ-N-(3-フェニルプロピル)-N-{4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ]ベンジル}ベンズアミド
- TLC: Rf 0.35 (塩化メチレン：メタノール=9:1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8.08 (dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.42-6.85 (m, 1H), 6.64 (s, 2H), 4.72-4.40 (m, 2H), 3.82-3.60 (m, 9H), 3.30-3.02 (m, 2H), 2.50-2.30 (m, 2H), 1.95-1.75 (m, 2H)。

## 5 実施例 7 2

2- { [ 1-ブチル-2- (3, 5-ジメトキシベンゾイル) -1H-ベンゾイミダゾール-6-イル] オキシ } 安息香酸

- 4-ブロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼンの代わりに2- (3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) 安息香酸を、2-フェニルエチルアミンの代わりにブチルアミンを用いて、参考例 2 8 → 参考例 2 9 → 参考例 3 0 → 参考例 3 1 と同様の操作をし、以下に示す本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.46 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

- NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.25 (dd,  $J = 2.0, 8.0$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.50-7.20 (m, 5H), 7.14 (dd,  $J = 2.5, 9.0$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.75 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 4.51 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.86 (s, 6H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.50-1.35 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)。

## [生物化学的実施例]

- 本発明化合物が、LPA受容体に拮抗作用を有することは、実験によって証明されている。例えば、EDG-2に対する拮抗作用は、下記の実験等により証明された。

- 全体の操作は、基本的な遺伝子工学的手法に基づき、遺伝子高発現細胞を作製し、常法となっている方法を活用した。なお、本発明化合物評価の測定精度および/または測定感度の向上を図るために測定方法に改良を加えた。
- 以下に詳細な実験方法を示した。

細胞内カルシウムイオンの濃度変化をモニターすることによるEDG-2拮

抗作用の評価

- ヒトEDG-2遺伝子を過剰発現させたチャイニーズハムスターオーバリー (Chinese Hamster Ovary, CHO) 細胞を用いて該受容体アンタゴニストの活性評価を行なった。EDG-2発現細胞は、10%FBS (ウシ胎児血清)、
- 5 ペニシリン/ストレプトマイシン、プラスチサイジン ( $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) 含有 Ham's F12 培地 (GIBCO BRL 社製、No.11765-047) を用いて培養した。まず、Fura 2-AM (Dojindo 社製、No.348-05831) を細胞内へ取り込ませるため、細胞を  $5 \mu\text{M}$  Fura 2-AM 溶液 (10%FBS、20mM HEPES 緩衝液 (pH7.4)、2.5mM プロベネシド (Sigma 社製、No.P-8761)
- 10 含有 Ham's F12 培地) で、37℃、60分間インキュベーションした。次に20mM HEPES 緩衝液 (pH7.4)、2.5mM プロベネシドを含む Hanks 液で1回洗浄し、アッセイまで同Hanks 液に浸した。蛍光ドラッグスクリーニングシステム (浜松ホトニクス社製、FDSS-2000) にプレートセットし、30秒間無刺激で測定し、式(1)で示される本発明化合物
- 15 の溶液を添加した。その5分後にLPA (終濃度: 100nM) を添加して、添加前後の細胞内カルシウムイオン濃度を3秒間隔で測定した (励起波長 340nm および 380nm、蛍光波長 500nm)。式(1)で示される本発明化合物は、ジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、終濃度が 1nM ~ 10 $\mu\text{M}$  になるように添加した。LPA としては、1-オレオイル (18:1) -LPA (Sigma 社製) または、1-リノレノイル (18:3)
- 20 -LPA を使用した。1-リノレノイル (18:3) -LPA は、以下の2通りのいずれかの方法で合成し、精製したものをを用いた。(i) 18:3-LPC (リノレノイル (18:3) -リゾホスファチジルコリン) (Sedary 社製) より PLD (ホスホリパーゼ D) により合成する方法、または(ii) 18:3
- 25 -PC (リノレノイル (18:3) -ホスファチジルコリン) (Avanti Polar Lipids 社製) より PLA<sub>2</sub> により 18:3-LPC (リノレノイル (18:3) -リゾホスファチジルコリン) をまず合成し、その後 PLD (ホスホリパー

- ぜ D) により LPA を合成する方法である。EDG-2 拮抗活性は、式 (I) で示される本発明化合物を含まない DMSO を添加したウェルでの LPA (終濃度: 100 nM) によるピーク値をコントロール値 (A) とし、化合物で処理した細胞での LPA 添加前の値から添加後の値の差 (B) とを比較し、以下の数式を用いて抑制率 (%) を算出した。

$$\text{抑制率 (\%)} = \frac{(A-B)}{A} \times 100$$

IC<sub>50</sub> 値は、抑制率 50 % を示す本発明化合物の濃度として算出した。

- その結果、本発明化合物は、10 μM で阻害を示した。例えば、実施例 2 (1) 化合物は、IC<sub>50</sub> 値が 0.19 μM、実施例 2 (4) 化合物は、IC<sub>50</sub> 値が 0.15 μM、実施例 3 (33) 化合物は、IC<sub>50</sub> 値が 0.095 μM、実施例 8 (1) 化合物は、IC<sub>50</sub> 値が 0.11 μM であった。

### 製剤例 1

- 以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 50 mg の活性成分を含有する錠剤 100 錠を得た。

- ・ 2- (4- (N- (3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル) -N- (3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸..... 5.0 g
- ・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) ..... 0.2 g
- ・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) ..... 0.1 g
- ・ 微結晶セルロース ..... 4.7 g

### 製剤例 2

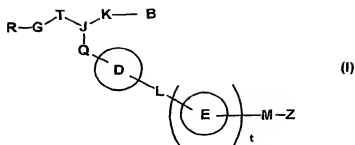
- 以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 mL ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中 20 mg の活性成分を含有するアンプル 100 本を得た。

- ・ 2- (4- (N- (3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル) -N-

— (3-フェニルプロピル) アミノメチル フェニル) 安息香酸	..... 2.0 g
・マンニトール	..... 20 g
・蒸留水	..... 1000m L

## 請 求 の 範 囲

## 1. 一般式 (I)



- 5 [式中、Rは置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換基を有していてもよい環状基を表わし、  
Gは、結合手または主鎖の原子数1～8個のスペーサーを表わし、  
Tは $-CH_2-$ または置換基を有していてもよい水素結合受容基を含有する主鎖の原子数1個のスペーサーを表わし、
- 10 Jは、窒素原子または炭素原子を表わし、  
Bは、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換基を有していてもよい環状基を表わし、  
Kは、(1)結合手または(2)Rの環状基の置換基、環Dもしくは環Dの置換基と一緒になって環を形成していてもよい主鎖の原子数1～8個のスペーサーを表わし、
- 15 Qは、(1)結合手または(2)Rの環状基、Rの環状基の置換基もしくはKと一緒になって環を形成していてもよい主鎖の原子数1～8個のスペーサーを表わし、  
環Dはさらに置換基を有していてもよい環状基を表わし、
- 20 Lは結合手または主鎖の原子数1～3個のスペーサーを表わし、  
環Eはさらに置換基を有していてもよい環状基を表わし、

Mは結合手または主鎖の原子数 1 ～ 8 個のスペーサーを表わし、

Zは酸性基を表わし、

tは0または1を表わす。]

で示される化合物またはそれらの塩。

5

2. 請求の範囲 1 記載の化合物のプロドラッグ。

3. Rが置換されていてもよい脂肪族炭化水素基である請求の範囲 1 記載の化合物。

10

4. Rが置換基を有していてもよい環状基である請求の範囲 1 記載の化合物。

5. 環状基がC 3 ～ 15 の単環、二環または三環式炭素環、スピロ結合した二環式炭素環または架橋した二環式炭素環である請求の範囲 4 記載の化合物。

15

6. 環状基がC 3 ～ 15 の単環、二環または三環式芳香族炭素環である請求の範囲 5 記載の化合物。

20

7. 環状基がシクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、ベンゼンまたはナフタレン環である請求の範囲 5 記載の化合物。

8. 環状基がベンゼン環である請求の範囲 6 記載の化合物。

25

9. 環状基が、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される

1 ～ 5 個のヘテロ原子を含む、3 ～ 15 員の単環、二環または三環式複素環、スピロ結合した二環式複素環または架橋した二環式複素環である請求の範囲 4 記載の化合物。

- 5 10. 環状基が、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を含む、3 ～ 15 員の単環、二環または三環式芳香族複素環である請求の範囲 9 記載の化合物。

11. 環状基が、フラン、イソオキサゾール、チオフェン、1, 2, 3-  
10 チアアジアゾール、ピロール、ピラゾール、ベンゾチオフェン、インドール、1, 3-ジオキサインダン、ビリジンまたはシンノリン環である請求の範囲 9 記載の化合物。

12. 環状基がビリジン環である請求の範囲 10 記載の化合物。

15

13. G が結合手である請求の範囲 1 記載の化合物。

14. T が  $-CHOH-$  または  $-CO-$  である請求の範囲 1 記載の化合物。

- 20 15. J が窒素原子である請求の範囲 1 記載の化合物。

16. J が炭素原子である請求の範囲 1 記載の化合物。

17. K が主鎖の原子数 1 ～ 4 個のスペーサーである請求の範囲 1 記載の  
25 化合物。



- 1 8. Kが置換されていてもよいC 1～4アルキレン基である請求の範囲  
1 7記載の化合物。
- 1 9. Kがトリメチレン基または2個のハロゲン原子によって置換された  
5 トリメチレン基である請求の範囲 1 8記載の化合物。
- 2 0. BがC 3～1 5の単環、二環または三環式炭素環、スピロ結合した  
二環式炭素環または架橋した二環式炭素環である請求の範囲 1 記載の化合物。
- 10 2 1. BがC 3～1 5の単環、二環または三環式芳香族炭素環である請求  
の範囲 2 0記載の化合物。
- 2 2. Bがシクロヘキサン、ベンゼン、インダン、テトラヒドロナフタレ  
ンまたはナフタレン環である請求の範囲 2 0記載の化合物。
- 15 2 3. Bがベンゼン環である請求の範囲 2 1記載の化合物。
- 2 4. Bが、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される 1  
～5個のヘテロ原子を含む、3～1 5員の単環、二環または三環式複素環、  
20 スピロ結合した二環式複素環または架橋した二環式複素環である請求の範囲  
1 記載の化合物。
- 2 5. Bが、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される 1  
～5個のヘテロ原子を含む、3～1 5員の単環、二環または三環式芳香族複  
25 素環である請求の範囲 2 4記載の化合物。

26. Bが、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ピリジン、チアゾール、イミダゾール、ピロール、ピラゾール、インドールまたはチオフェン環である請求の範囲24記載の化合物。
- 5 27. Bがチオフェン環である請求の範囲25記載の化合物。
28. Qが主鎖の原子数1～4個のスペーサーである請求の範囲1記載の化合物。
- 10 29. Qが置換されていてもよいC1～4アルキレン基である請求の範囲28記載の化合物。
30. Qがメチレン基である請求の範囲29記載の化合物。
- 15 31. 環DがC3～15の単環、二環または三環式炭素環、スピロ結合した二環式炭素環または架橋した二環式炭素環である請求の範囲1記載の化合物。
32. 環DがC3～15の単環、二環または三環式芳香族炭素環である請求の範囲31記載の化合物。
- 20 33. 環Dがシクロヘキサンまたはベンゼン環である請求の範囲31記載の化合物。
- 25 34. 環Dがベンゼン環である請求の範囲32記載の化合物。

35. 環Dが、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～15員の単環、二環または三環式複素環、スピロ結合した二環式複素環または架橋した二環式複素環である請求の範囲1記載の化合物。
- 5
36. 環Dが、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～15員の単環、二環または三環式芳香族複素環である請求の範囲35記載の化合物。
- 10
37. 環Dが、ピペリジン、ピロール、ピラゾール、ビリジン、1, 3, 4-オキサジアゾール、チアゾール、ジヒドロベンゾオキサジンまたはインドール環である請求の範囲35記載の化合物。
- 15
38. 環Dがピロールまたはインドール環である請求の範囲36記載の化合物。
39. Lが結合手である請求の範囲1記載の化合物。
40. Lが主鎖の原子数1～3個のスペーサーである請求の範囲1記載の化合物。
- 20
41. Lが $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ または $-\text{N}(\text{H})-$ である請求の範囲40記載の化合物。
- 25
42. Lが $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ である請求の範囲40記載の化合物。

43. 環EがC3～15の単環、二環または三環式炭素環、スピロ結合した二環式炭素環または架橋した二環式炭素環である請求の範囲1記載の化合物。
- 5 44. 環EがC3～15の単環、二環または三環式芳香族炭素環である請求の範囲43記載の化合物。
45. 環Eがベンゼン環である請求の範囲44記載の化合物。
- 10 46. 環Eが、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～15員の単環、二環または三環式複素環、スピロ結合した二環式複素環または架橋した二環式複素環である請求の範囲1記載の化合物。
- 15 47. 環Eが、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～15員の単環、二環または三環式芳香族複素環である請求の範囲46記載の化合物。
48. 環Eが、ピペリジン、イソオキサゾール、ピラゾール、ビリジン、  
20 チアゾール、イミダゾール、チオフェン、ピロールまたはピロリジン環である請求の範囲46記載の化合物。
49. Mが結合手である請求の範囲1記載の化合物。
- 25 50. Mが主鎖の原子数1～4個のスペーサーである請求の範囲1記載の化合物。

5 1. Mが置換されていてもよいC 1～4アルキレン基である請求の範囲  
5 0記載の化合物。

5 5 2. Mがメチレン基である請求の範囲 5 1記載の化合物。

5 3. Zが $-COOR^5$  ( $R^5$ は水素原子、置換されていてもよい脂肪族炭  
化水素基または置換基を有していてもよい環状基を表わす。)である請求の  
範囲 1記載の化合物。

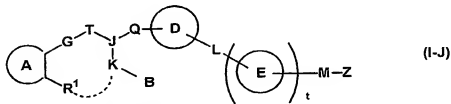
10

5 4.  $R^5$ が水素原子またはC 1～4アルキル基である請求の範囲 5 3記載  
の化合物。

5 5. Zがテトラゾール基である請求の範囲 1記載の化合物。

15

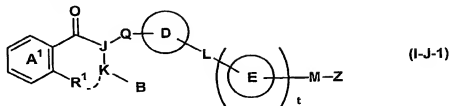
5 6. Kが、Rの環状基の置換基と一緒に環を形成する一般式 (I  
- J)



(式中、環AはR基中の置換基を有していてもよい環状基を表わし、 $R^1$ はR  
20 基中の環状基の置換基を表わし、他の記号は請求の範囲 1と同じ意味を表わ  
す。)

で示される請求の範囲 1記載の化合物。

5 7. 化合物が、一般式 (I-J-1)

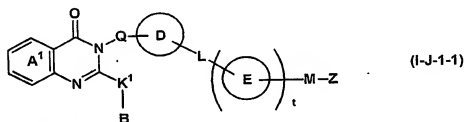


(式中、環A¹は請求の範囲56の環Aと同じ意味を表わす。ただし、置換基を有していてもよいベンゼン環を表わすものとし、他の記号は請求の範囲1

5と同じ意味を表わす。)

で示される請求の範囲56記載の化合物。

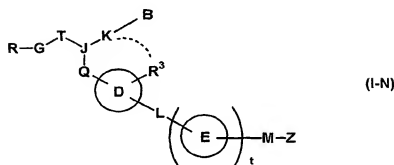
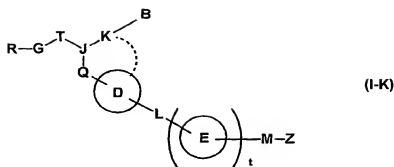
5 8. 化合物が、一般式 (I-J-1-1)



10 (K¹は、請求の範囲1のKと同じ意味を表わす。ただし、主鎖の原子数1～7個のスペーサーを表わすものとし、他の記号は請求の範囲1または請求の範囲57と同じ意味を表わす。)

で示される請求の範囲57記載の化合物。

15 5 9. Kが、環Dまたは環Dの置換基と一緒に環を形成する一般式 (I-K) または一般式 (I-N)

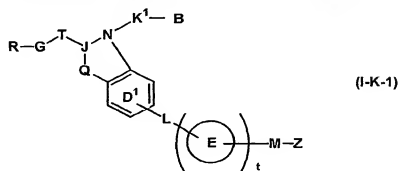


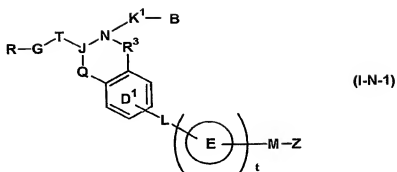
(すべての記号は請求の範囲 1 と同じ意味を表わす。)

から選択される請求の範囲 1 記載の化合物。

5

60. 化合物が、以下の一般式 (I-K-1) または一般式 (I-N-1)

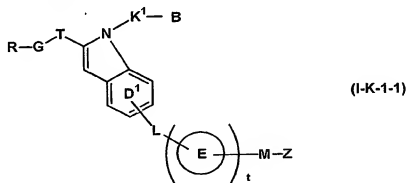




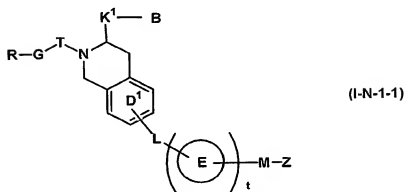
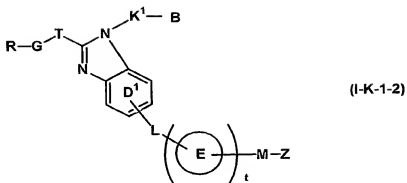
(式中、環D¹は請求の範囲1の環Dと同じ意味を表わす。ただし、置換基を有していてもよいベンゼン環を表わすものとし、R³は環Dの置換基を表わし、他の記号は請求の範囲1または請求の範囲58と同じ意味を表わす。)

5 から選択される請求の範囲59記載の化合物。

61. 化合物が、以下の一般式(I-K-1-1)、一般式(I-K-1-2)または一般式(I-N-1-1)



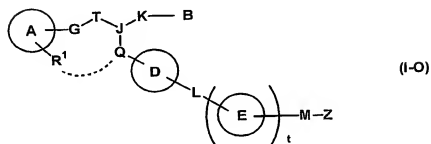
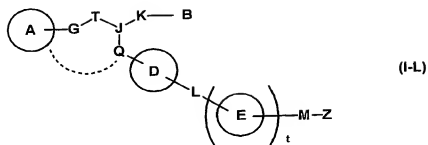




(式中、すべての記号は請求の範囲 1、請求の範囲 5 8 または請求の範囲 6 0 と同じ意味を表わす。)

5 から選択される請求の範囲 6 0 記載の化合物。

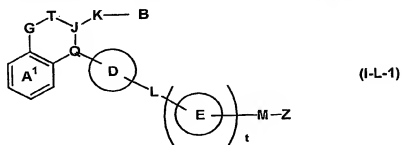
6 2. Q が、R の環状基または R の環状基の置換基と一緒に環を形成する一般式 (I-L) または一般式 (I-O)

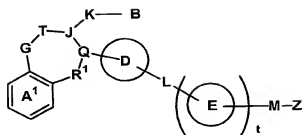


(式中、すべての記号は請求の範囲 1 または請求の範囲 5 6 と同じ意味を表わす。)

5 から選択される請求の範囲 1 記載の化合物。

6 3. 化合物が、以下の一般式 (I-L-1) または一般式 (I-O-1)





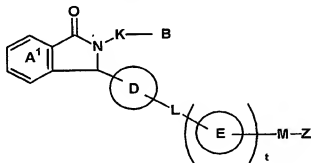
(I-O-1)

(式中、すべての記号は請求の範囲 1、請求の範囲 5 または請求の範囲 5  
7 と同じ意味を表わす。)

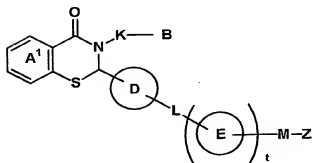
から選択される請求の範囲 6 2 記載の化合物。

5

6 4. 化合物が、以下の一般式 (I-L-1-1)、一般式 (I-O-1-1)、一般式 (I-O-1-2)、一般式 (I-O-1-3)、一般式 (I-O-1-4) または一般式 (I-O-1-5)

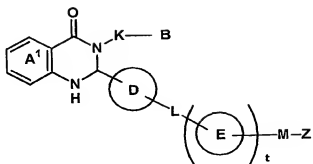


(I-L-1-1)

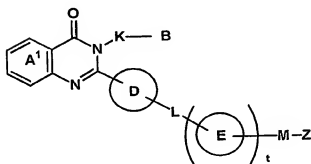


(I-O-1-1)

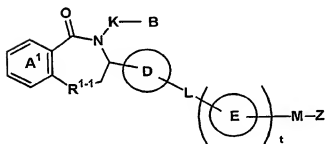
10



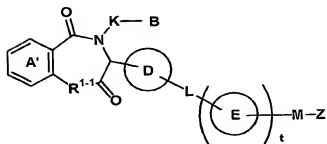
(I-O-1-2)



(I-O-1-3)



(I-O-1-4)

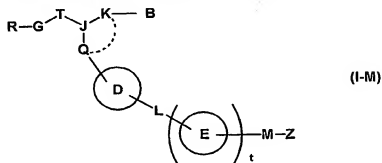


(I-O-1-5)

5 (式中、 $R^{1-1}$ は、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ を表わし、他の記

号は請求の範囲 1 または請求の範囲 5 7 と同じ意味を表わす。) から選択される請求の範囲 6 3 記載の化合物。

6 5. Q が、K と一緒になって環を形成する一般式 (I-M)

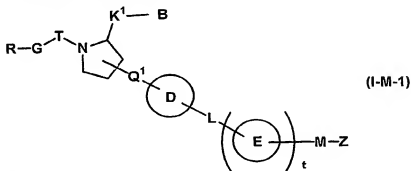


5

(式中、すべての記号は請求の範囲 1 と同じ意味を表わす。)

で示される請求の範囲 1 記載の化合物。

6 6. 化合物が、一般式 (I-M-1)



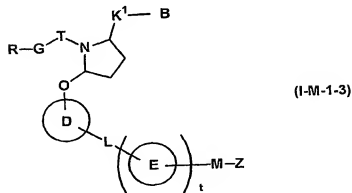
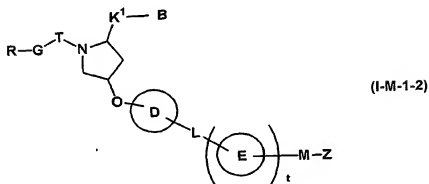
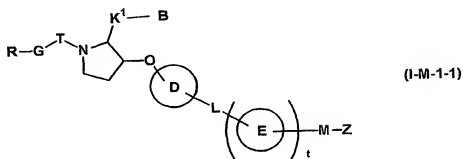
10

(Q¹ は、請求の範囲 1 の Q と同じ意味を表わす。ただし、主鎖の原子数 1 ~ 7 個のスペーサーを表わすものとし、他の記号は請求の範囲 1 または請求の範囲 5 8 と同じ意味を表わす。)

で示される請求の範囲 6 5 記載の化合物。

15

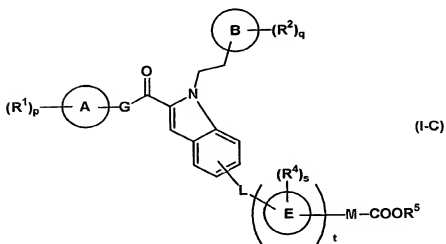
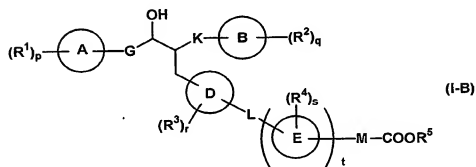
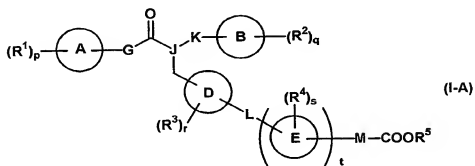
67. 化合物が、以下の一般式 (I-M-1-1)、一般式 (I-M-1-2) または一般式 (I-M-1-3)

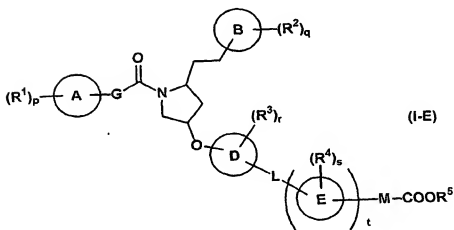
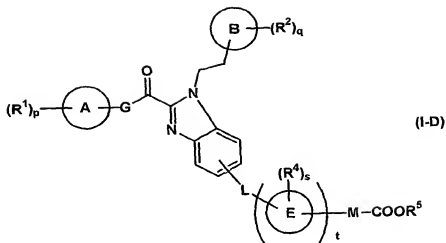


5

(すべての記号は請求の範囲 1 または請求の範囲 58 と同じ意味を表わす。)  
から選択される請求の範囲 66 記載の化合物。

68. 化合物が、以下の一般式 (I-A)、一般式 (I-B)、一般式 (I-C)、一般式 (I-D) または一般式 (I-E)





- [各式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、それぞれ独立して、(1)C1～8アルキル基、(2)C2～8アルケニル基、(3)C2～8アルキニル基、(4)ハロゲン原子、(5)トリハロメチル基、(6)ニトロ基、(7)シアノ基、(8)Cyc1基、(9)–OR<sup>6</sup>、(10)–SR<sup>7</sup>、(11)–NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、(12)–CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、(13)–NR<sup>12</sup>COR<sup>13</sup>、(14)–SO<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>、(15)–NR<sup>16</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>、(16)–SO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>、(17)–COR<sup>19</sup>、(18)–COOR<sup>20</sup>、または(19)–OR<sup>6</sup>、–SR<sup>7</sup>、–NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>またはCyc1によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、
- 10  $R^6$ は、(1)水素原子、(2)C1～8アルキル基、(3)C2～8アルケニル基、(4)



C 2～8アルキニル基、(5)C y c 1、(6)1～3個のハロゲン原子によって置換されたメチル基または(7)C y c 1によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

- 5 R<sup>7</sup>～R<sup>16</sup>およびR<sup>20</sup>は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C 1～8アルキル基、(3)C 2～8アルケニル基、(4)C 2～8アルキニル基、または(5)C y c 1を表わし、

R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>およびR<sup>19</sup>は、それぞれ独立して、(1)C 1～8アルキル基、(2)C 2～8アルケニル基、(3)C 2～8アルキニル基、または(4)C y c 1を表わし、

- 10 C y c 1は、C 3～10の単環または二環式炭素環または酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む3～10員の単環または二環式複素環を表わし、

G、KおよびMは、それぞれ独立して、(1)結合手、(2)C 1～8アルキレン基、(3)C 2～8アルケニレン基、または(4)C 2～8アルキニレン基を表わし、

- 15 Jは、窒素原子または炭素原子を表わし、

Lは、結合手、酸素原子または硫黄原子を表わし、

環A、環Bおよび環Dは、それぞれ独立して、C 3～10の単環または二環式炭素環または酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む3～10員の単環または二環式複素環を表わし、

- 20 環Eは、C 3～7の単環式炭素環または酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される1～5個のヘテロ原子を含む3～7員の単環式複素環を表わし、

p、q、rおよびsは、それぞれ独立して、0または1～5の整数を表わし(ただし、pが2以上を表わすとき、複数のR<sup>1</sup>は各々同じでも異なってもよく、

- 25 qが2以上を表わすとき、複数のR<sup>2</sup>は各々同じでも異なってもよく、rが2以上を表わすとき、複数のR<sup>3</sup>は各々同じでも異なってもよく、sが2以

上を表わすとき、複数の $R^4$ は各々同じでも異なってもよい。）、

tは0または1を表わし、

$R^5$ は、(1)水素原子、(2)C1～8アルキル基、(3)C2～8アルケニル基、または(4)C2～8アルキニル基を表わす。]

- 5 から選択される化合物である請求の範囲1記載の化合物またはその塩。

69. 請求の範囲1記載の化合物または請求の範囲2記載のプロドラッグを含有する医薬組成物。

- 10 70. LPA受容体拮抗剤である請求の範囲69記載の医薬組成物。

71. LPA受容体がEDG-2受容体である請求の範囲70記載の医薬組成物。

- 15 72. 泌尿器系疾患の予防および／または治療剤である請求の範囲71記載の医薬組成物。

73. 癌関連疾患、増殖性疾患、炎症・免疫系疾患、分泌障害による疾患、脳関連疾患の予防および／または治療剤である請求の範囲71記載の医薬組  
20 成物。

74. 請求の範囲1記載の化合物またはそれらの塩の有効量を哺乳動物に投与することと特徴とする哺乳動物におけるEDG-2に起因する疾患の予防および／または治療方法。

25

75. EDG-2に起因する疾患が、泌尿器系疾患である請求の範囲74

記載の予防および／または治療方法。

76. EDG-2に起因する疾患が、癌関連疾患、増殖性疾患、炎症・免疫系疾患、分泌障害による疾患、脳関連疾患である請求の範囲74記載の

5 予防および／または治療方法。

77. EDG-2に起因する疾患の予防および／または治療剤を製造するための請求の範囲1記載の化合物またはそれらの塩の使用。

10 78. EDG-2に起因する疾患が、泌尿器系疾患である請求の範囲77記載の使用。

79. EDG-2に起因する疾患が、癌関連疾患、増殖性疾患、炎症・免疫系疾患、分泌障害による疾患、脳関連疾患である請求の範囲77記載の使  
15 用。

80. 請求の範囲1記載の化合物またはそれらのプロドラッグを有効成分とするLPA受容体拮抗剤と、他のLPA受容体拮抗剤、 $\alpha 1$ 遮断剤、抗コリン剤、5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害剤、および／または抗アンドロゲン剤から  
20 選ばれる1種または2種以上の剤を組み合わせるなる泌尿器系疾患の予防および／または治療剤。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/06680

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.<sup>7</sup> C07C65/40, C07C235/52, A61K31/192, 31/216, A61K31/402, 31/4035, 31/404, 31/41, 31/4184, A61K31/4402, 31/445, 31/472, 31/517, 31/5415, A61P1/16, 3/04, 5/00, 5/16, 9/00, 9/10, 11/00,  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.<sup>7</sup> C07C65/40, C07C235/52, A61K31/192, 31/216, A61K31/402, 31/4035, 31/404, 31/41, 31/4184, A61K31/4402, 31/445, 31/472, 31/517, 31/5415, A61P1/16, 3/04, 5/00, 5/16, 9/00, 9/10, 11/00,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/29001 A (UNIVERSITY OF VIRGINIAN PATENT FOUNDATION), 11 April, 2002 (11.04.02), Claims; the compound shown by the 2nd formula from the bottom on page 16 & AU 2001-96536 A1	1-3, 13, 16-18, 28, 29, 31-34, 39-41, 43-45, 49-52, 69-73, 77-80
X	WO 95/12572 A1 (ABBOTT LABORATORIES), 11 May, 1995 (11.05.95), Claims; examples 16 to 30 & EP 677039 A1 & JP 8-505646 A	1-8, 13, 15, 17, 20-23, 28, 31-34, 39-49, 53, 54, 69
X	EP 341081 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 08 November, 1989 (08.11.89), Claims; examples 2(6), 12(7) & US 5017589 A & US 5202340 A & US 5317021 A & JP 2-209861 A	1-3, 13, 15, 17, 18, 31-34, 39-41, 49-54, 69

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family
---	--

Date of the actual completion of the international search  
29 July, 2003 (29.07.03)

Date of mailing of the international search report  
19 August, 2003 (19.08.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/06680

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 93/12095 A1 (PFIZER INC.), 24 June, 1993 (24.06.93), Claims; examples & EP 628032 A1 & US 5482941 A & JP 7-502029 A	1, 2, 4-10, 13-18, 20-25, 31-34, 39-41, 49-54, 56-59, 62, 69
X	JP 56-90067 A (Hokuriku Seiyaku Co., Ltd.), 21 July, 1981 (21.07.81), Claims; examples (Family: none)	1, 2, 4-10, 13-18, 20-25, 31-34, 39-41, 49-54, 56-59, 62, 69
X	WO 02/62798 A1 (DR. REDDY'S RESEARCH FOUNDATION), 15 August, 2002 (15.08.02), Claims; examples & US 2002/169175 A1	1-10, 13-15, 17, 18, 20-25, 28, 29, 31-34, 39-41, 43-45, 49-51, 53, 54, 56-59, 62, 69
X	WO 99/8501 A1 (DR. REDDY'S RESEARCH FOUNDATION), 25 February, 1999 (25.02.99), Claims; examples & EP 1073643 A1 & US 6369067 A	1-10, 13, 14, 16-18, 20-25, 28, 29, 31-34, 39-41, 43-45, 49-54, 56, 59, 62-65, 69
X	JP 11-158144 A (SSP Co., Ltd.), 15 June, 1999 (15.06.99), Claims; examples (Family: none)	1-10, 13-18, 20-25, 28, 29, 31-34, 39-41, 43, 45, 49-54, 56-59, 62-65, 69
X	JP 10-287634 A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 27 October, 1998 (27.10.98), Claims; examples (Family: none)	1-3, 13, 15, 17, 18, 28, 31-34, 39-41, 43-45, 49-52, 55, 69
X	WO 02/646 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.), 03 January, 2002 (03.01.02), Claims; examples (Family: none)	1-11, 13, 15-17, 18, 20-26, 28, 29, 35-41, 43-45, 49-52, 55, 69
X	WO 01/206 A1 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 04 January, 200 (04.01.01), Claims; examples & EP 1189612 A1 & US 2003/78249 A1 & JP 2003-503350 A	1-8, 13-18, 20-26, 28, 29, 31-41, 43-45, 49-55, 66, 69

Patent provided by Sughrue Flies, PLLC - <http://www.sughrue.com>

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/06680

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 573271 A1 (ELI LILLY AND CO.), 08 December, 1993 (08.12.93), Claims; examples & US 5401851 A & US 5484780 A & JP 7-304752 A	1-29, 31-37, 39-55, 65-67, 69
X	EP 390215 A1 (WAKUNAGA SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA), 03 October, 1990 (03.10.90), Claims; examples & US 5153203 A & JP 2-258783 A & JP 3-7260 A	1-3, 13, 16-18, 28, 29, 35, 36, 39, 49, 53, 54, 65, 69
A	WO 02/62389 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 15 August, 2002 (15.08.02), Claims (Family: none)	1-73, 77-80

Patent provided by Sughrue, LLP - <http://www.sughrue.com>

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/06680

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 74-76  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 74 to 76 pertain to methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) (continued to extra sheet)
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:  
(see extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/06680

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> A61P13/02, 13/08, 13/12, 17/00, 17/06, 25/00, A61P25/02,  
27/02, 27/06, 29/00, 35/00, 35/02, A61P35/04, 37/00,  
43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national  
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> A61P13/02, 13/08, 13/12, 17/00, 17/06, 25/00, A61P25/02,  
27/02, 27/06, 29/00, 35/00, 35/02, A61P35/04, 37/00,  
43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by classification  
symbols)

Continuation of Box No. I-1 of continuation of first sheet (1)

of the Regulations under the PCT, to search.

Continuation of Box No. II of continuation of first sheet (1)

The chemical structure common to the compounds represented by the general formula (I) as set forth in claim 1 exclusively resides in an acidic group Z, a ring D and J which is a branched nitrogen or carbon atom and all of the remainders are variable groups. As discussed above, there are a great number of publicly known compounds having such a chemical structure and this chemical structure cannot be regarded as an important chemical structure. Thus, this application has no unity of inventions.

The inventions as set forth in claims 69 to 73 and 77 to 80 relate to medicinal compositions containing the compounds represented by the above general formula (I). Although the compounds represented by the general formula (I) involve a great number and various compounds as discussed above, the pharmacological activities of only highly limited compounds having the specific chemical structure are supported by the description. Since a large number of medicinal compositions containing the compounds represented by the general formula (I) are publicly known, it is extremely difficult to search all of claims 69 to 73 and 77 to 80 and cite all prior art documents. Such being the case, this international search was made mainly on medicinal compositions containing the compounds supported by the description.



## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO3/06680

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> C07C65/40, C07C235/52, A61K31/192, 31/216, A61K31/402, 31/4035, 31/404, 31/41, 31/4184, A61K31/4402, 31/445, 31/472, 31/517, 31/5415,		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> C07C65/40, C07C235/52, A61K31/192, 31/216, A61K31/402, 31/4035, 31/404, 31/41, 31/4184, A61K31/4402, 31/445, 31/472, 31/517, 31/5415,		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用する電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 02/29001 A1 (UNIVERSITY OF VIRGINIAN PATENT FOUNDATION) 20 02.04.11, 特許請求の範囲, 第16頁下から2番目の化合物&AU 200 1-96536 A1	1-3, 13, 16- 18, 28, 29, 31- 34, 39-41, 43- 45, 49-52, 69- 73, 77-80
X	WO 95/12572 A1 (ABBOTT LABORATORIES) 1995.05.11, 特許請求の範 囲, 実施例16-3 O&EP 677039 A1&JP 8-505646 A	1-8, 13, 15, 17, 20-23, 28, 31-34, 39, 49, 53, 54, 69
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		
国際調査を完了した日 29.07.03		国際調査報告の発送日 19.08.03
国際調査機関の名称及び先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区麹町3丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 井上 千弥子 電話番号 03-3581-1101 内線 3443

様式 PCT/ISA/210 (第2ページ) (1998年7月)

Patent provided by Sughrus Ison, PLLC - http://www.sughrus.com

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 341081 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 1989. 11. 08, 特許請求の範囲, 実施例2(6), 12(7), &US 5017589 A&US 5202340 A&US 5317 021 A&JP 2-209861 A	1-3, 13, 15, 17, 18, 31-34, 39-41, 49-54, 69
X	WO 93/12095 A1 (PFIZER INC.) 1993. 06. 24, 特許請求の範囲, 実施例 &EP 628032 A1&US 5482941 A&JP 7-502029 A	1, 2, 4-10, 13- 18, 20-25, 31- 34, 39-41, 49- 54, 56-59, 62, 69
X	JP 56-90067 A (北陸製薬株式会社) 1981. 07. 21, 特許請求の範囲, 実施例 (ファミリーなし)	1, 2, 4-10, 13- 18, 20-25, 31- 34, 39-41, 49- 54, 56-59, 62, 69
X	WO 02/62798 A1 (DR. REDDY'S RESEARCH FOUNDATION) 2002. 08. 15, 特許請求の範囲, 実施例&US 2002/169175 A1	1-10, 13-15, 1 7, 18, 20-25, 2 8, 29, 31-34, 3 9-41, 43-45, 4 9-51, 53, 54, 5 6-59, 62, 69
X	WO 99/8501 A1 (DR. REDDY'S RESEARCH FOUNDATION) 1999. 02. 25, 特許請求の範囲, 実施例&EP 1073643 A1&US 6369067 A	1-10, 13, 14, 1 6-18, 20-25, 2 8, 29, 31-34, 3 9-41, 43-45, 4 9-54, 56, 59, 6 2-65, 69
X	JP 11-158144 A (エスエス製薬株式会社) 1999. 06. 15, 特許請求の範囲, 実施例 (ファミリーなし)	1-10, 13-18, 2 0-25, 28, 29, 3 1-34, 39-41, 4 3, 45, 49-54, 5 6-59, 62-65, 6 9
X	JP 10-287634 A (大塚製薬株式会社) 1998. 10. 27, 特許請求の範囲, 実施例 (ファミリーなし)	1-3, 13, 15, 1 7, 18, 28, 31-3 4, 39-41, 43-4 5, 49-52, 55, 6 9

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 02/646 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 2002.01.03, 特許請求の範囲, 実施例 (ファミリーなし)	1-11, 13, 15-17, 18, 20-26, 28, 29, 35-41, 43-45, 49-52, 55, 69
X	WO 01/206 A1 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2001.01.04, 特許請求の範囲, 実施例&EP 1189612 A1&US 2003/78249 A1&JP 2003-503350 A	1-8, 13-18, 20-26, 28, 29, 31-41, 43-45, 49-55, 66, 69
X	EP 573271 A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 1993.12.08, 特許請求の範囲, 実施例, &US 5401851 A&US 5484780 A&JP 7-304752 A	1-29, 31-37, 39-55, 65-67, 69
X	EP 390215 A1 (WAKUNAGA SEIYAKU KABUSIKI KAISYA) 1990.10.03, 特許請求の範囲, 実施例, &US 5153203 A&JP 2-258783 A&JP 3-7260 A	1-3, 13, 16-18, 28, 29, 35, 36, 39, 49, 53, 54, 65, 69
A	WO 02/62389 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2002.08.15, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-73, 77-80

## 第1欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 74-76 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲 74-76 は、手術又は治療による人体または動物の体の処置方法であるから、PCT 17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第2欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

(特別ページ) 参照。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## (第II欄の続き)

請求の範囲1に記載された一般式(I)で示される化合物に共通する化学構造は、酸性基Zと、環Dと分岐した窒素原子または炭素原子であるJのみであり、その他は全て可変基であるが、かかる化学構造を有する化合物は、上記したように極めて多数のものが公知であり、該化学構造が重要な化学構造であるとは認められないから、本出願は単一性を有しない。

さらに、請求の範囲69-73、77-80に記載された発明は、上記一般式(I)で示される化合物を含有する医薬組成物の発明であるが、上述したように一般式(I)で示される化合物は極めて多数かつ多様な化合物を包含するものであるのに対して、明細書中において薬理活性の裏付けがあるのは、特定の化学構造を有するごく限られたものにすぎない。そして、一般式(I)で示される化合物を含有する医薬組成物は多数公知であり、請求の範囲69-73、77-80の全ての範囲を調査し、全ての先行技術文献を掲げるのは極めて困難である。したがって、この国際調査は、明細書に裏付けのある化合物を含有する医薬組成物を中心に行った。

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))の続き

A61P1/16, 3/04, 5/00, 5/16, 9/00, 9/10, 11/00,  
A61P13/02, 13/08, 13/12, 17/00, 17/06, 25/00,  
A61P25/02, 27/02, 27/06, 29/00, 35/00, 35/02,  
A61P35/04, 37/00, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))の続き

A61P1/16, 3/04, 5/00, 5/16, 9/00, 9/10, 11/00,  
A61P13/02, 13/08, 13/12, 17/00, 17/06, 25/00,  
A61P25/02, 27/02, 27/06, 29/00, 35/00, 35/02,  
A61P35/04, 37/00, 43/00